Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. Hahn

Über einen neuartigen Abbau von Fettsäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Klein
aus Posen

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. Hahn

Über einen neuartigen Abbau von Fettsäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Klein
aus Posen

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Institutes
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. A. Hahn

Über einen neuartigen Abbau von Fettsäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Klein
aus Posen

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter:
Professor Dr. *A. Hahn*

Tag der mündlichen Prüfung:
23. Oktober 1939

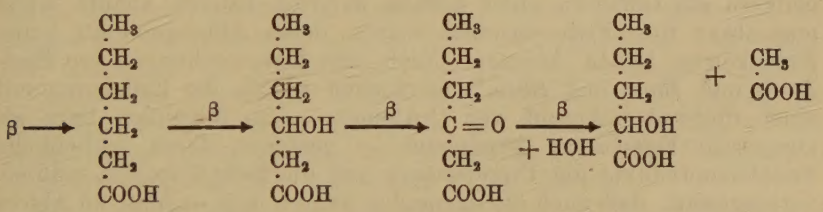
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

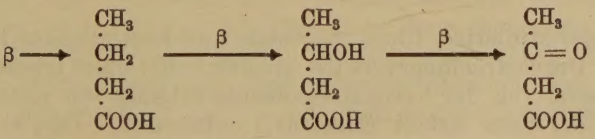
Der Anlaß zu den erst in neuerer Zeit von *Verkade* und seinen Mitarbeitern [1]) wieder aufgenommenen Versuchen über den Abbau von Fettsäuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen im menschlichen Organismus liegt schon einige Zeit zurück.

Lange vor der Entdeckung des Insulins war man auf der Suche nach therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus auf den Gedanken gekommen, daß man zur Vermeidung der in schweren Fällen dieser Krankheit auftretenden Anreicherung des Blutes mit Ketonkörpern, der Ketosis, und deren Ausscheidung im Harn, der Ketonurie, jene Nahrungsmittel aus der Kost eines Diabetikers fernhalten müsse, deren Abbauprodukte im intermediären Stoffwechsel eben jene Ketonkörper bilden.

In seinen klassischen Versuchen hatte *Knoop* [2]) gezeigt, daß als Ausgangspunkt für diese Ketonkörperbildung die höheren Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen in Frage kommen. Diese Säuren — im folgenden kurz als „gerade Fettsäuren" bezeichnet — werden im menschlichen Organismus nach dem Schema einer β-Oxydation in β-oxy-Buttersäure und in Acetessigsäure abgebaut, z. B.:



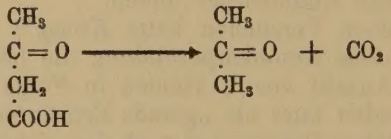
Die höhere gerade Fettsäure wird demnach an ihrem β-C-Atom oxydiert und über die β-oxy- und die β-keto-Säure zu einer um zwei C-Atome ärmeren geraden Fettsäure abgebaut, wobei unter Wasseraufnahme aus den beiden abgespaltenen C-Atomen die Essigsäure gebildet wird. Dieser Vorgang wiederholt sich so oft, bis endlich die Buttersäure erreicht wird, aus der nach dem gleichen Prinzip die β-oxy-Buttersäure und die Acetessigsäure (β-keto-Säure) entstehen.



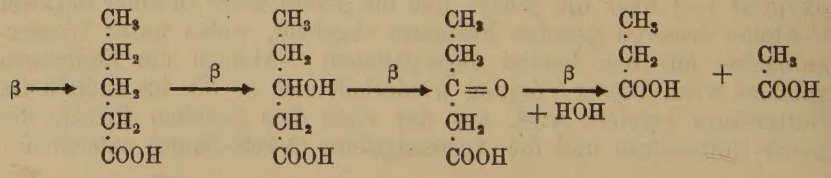
Diese beiden Abbauprodukte, auch „primäre Ketonkörper“ genannt, wie auch die bei jeder β-Oxydation stufenweis entstehende Essigsäure werden im gesunden Organismus in der Niere und in den Muskeln leicht und nahezu vollständig zu Kohlendioxyd und Wasser verbrannt[3])

$$\text{und} \quad \begin{aligned} C_4H_6O_3 + 4\,O_2 &= 4\,CO_2 + 3\,H_2O \\ C_2H_4O_2 + 2\,O_2 &= 2\,CO_2 + 2\,H_2O \end{aligned}$$

Der Organismus des Zuckerkranken mit seiner glykogenarmen Leber ist aber nicht imstande, die als Abbauprodukt anfallende Acetessigsäure weiter zu verarbeiten, die sich nun im Blute anreichert und aus der am Orte der Ausscheidung, also im Harn und in der Lunge, durch Kohlendioxyd-Abspaltung das Aceton als sogenannter „sekundärer Ketonkörper“ gebildet wird.



A. I. Ringer[4]) machte deshalb den Vorschlag, daß man bei Diabetikern die Gefahren einer Ketosis dadurch bannen könnte, wenn man ihrer Kost Fette zusetzen würde, deren Abbauprodukte keine Ketonkörper bilden könnten. Nach den Untersuchungen von *Embden*[5]) und *Baer* und *Blum*[6]) erschienen hierzu die Fettsäuren mit einer ungeraden Anzahl von C-Atomen — im folgenden kurz als „ungerade Fettsäuren“ bezeichnet — geeignet, deren schließliche Endabbauprodukte die Propionsäure und die Essigsäure sein müßten, vorausgesetzt, daß auch die ungeraden Säuren dem oxydativen Abbau nach dem Schema einer β-Oxydation unterliegen



Solche, defibriniertem Blute zugesetzte und neutralisierte Fettsäuren zeigen im Durchströmungsversuch an der Leber eines frisch getöteten Hundes keine von der Norm abweichende Bildung von Ketonkörpern, wie folgende, einer Arbeit *Embdens*[7]) entnommene Tabelle zeigt:

Zugesetzte Fettsäure	Anzahl der C-Atome	Aceton in mg pro Liter im Blut	
—	—		12—27
Buttersäure	4	128	
Valeriansäure	5		20
Capronsäure	6	100	
Heptylsäure	7		12
Caprylsäure	8	60	
Nonylsäure	9		19
Caprinsäure	10	59	

Zu gleichen Untersuchungsergebnissen gelangten *Baer* und *Blum*[6]), die durch Fütterungsversuche feststellen konnten, daß bei acidotischen Diabetikern wie bei gesunden Menschen nach Verfütterung von ungeraden Fettsäuren die Bildung von Ketonkörpern verschwindet. Man hoffte, daß die jetzt statt einer Ketosis auftretende Acidosis für den Körper weniger gefährlich sei, da man den bedrohlichen Zustand des Coma diabeticum hauptsächlich der Giftwirkung des Aceton zuzuschreiben habe.

Da das natürliche Vorkommen von ungeraden Fettsäuren mit normaler Kette in ausschließlichem oder zumindest überwiegendem Maße in einem Oel, Fett oder Wachs nicht mit Sicherheit bekannt war[8]), mußte man zur künstlichen Herstellung solcher Fette schreiten. Da *Ringer* die Synthese eines solchen Fettes nicht gelungen war, war es ihm unmöglich, die praktischen Erfolge seines Vorschlages zu prüfen.

Durch den oxydativen Abbau von Stearinsäure ($C_{18}H_{36}O_2$) zu Margarinsäure ($C_{17}H_{34}O_2$) gelang es *Kahn*[9]) erstmalig, ein solches synthetisches Fett herzustellen und eine ganze Reihe von Forschern[10]) hat später die Wirkungsweise dieses Fettes studiert.

Etwas später gelang die Herstellung eines weiteren synthetischen Fettes, das als „Diafett" bezeichnet wurde und dessen Hauptbestandteile die Undecylsäure ($C_{11}H_{22}O_2$) und die Tridecylsäure ($C_{13}H_{26}O_2$) sein sollten, die gleichfalls durch oxydativen Abbau aus den nächsthöheren geraden Säuren gewonnen worden waren. Ueber dieses Fett wurden von *Hoesch*[11]) und *Uhlmann*[12]) Veröffentlichungen herausgebracht.

Die Endergebnisse dieser recht umfangreichen Untersuchungen sind verblüffend. Während einige Forscher, darunter *Kahn, Einhorn, Braunstein* und *Hoesch* sich für einen therapeutischen Wert der synthetischen Fette bei Diabetes mellitus aussprechen, ist *Modern* der gegenteiligen Meinung. Das kritische Studium der genannten Arbeiten läßt erkennen, daß es sehr wohl möglich ist, in dieser Frage

zu sich widersprechenden Antworten zu gelangen. Die Fehlerquellen in den Versuchen sind recht vielfältige und einmal in der Wahl und in der Herstellung des Fettes, dann in der Versuchsanordnung und schließlich in der Kritik der gewonnenen Ergebnisse begründet. Es wird zweckmäßig sein, jetzt nicht die einzelnen Arbeiten einer speziellen Kritik zu unterziehen, sondern sie später in Vergleich mit der Arbeitsweise und den Ergebnissen der *Verkade*schen Untersuchungen zu setzen.

Der Streit der Meinungen ist dann durch die eklatanten Erfolge des inzwischen entdeckten Insulin beendet worden, und das wissenschaftliche Interesse wandte sich von diesem Problem ab, ohne daß erkannt worden war, daß das weitere Studium des Abbaues ungerader Fettsäuren die theoretischen Kenntnisse über den Abbau von Fettsäuren hätte fördern können. *Verkade* und seine Mitarbeiter sind es gewesen, die diese Möglichkeit der Erweiterung unseres allgemeinen Wissens um den Abbau von Fettsäuren klar erkannten und, ohne sich um eventuell spätere praktische Verwendbarkeit der Ergebnisse zu kümmern, erneut in dieses Problem stürzten.

Um den Schwierigkeiten seiner Vorgänger aus dem Wege zu gehen und um möglichst klare Versuchsergebnisse zu erhalten, mußte *Verkade* an das in den Versuchen zur Verwendung kommende Fett folgende Anforderungen stellen:

1. Das Fett soll nur eine, möglichst hohe, ungerade Fettsäure als Säurekomponente enthalten,
2. muß dieses Fett verhältnismäßig leicht und in großen Mengen absolut rein herzustellen sein, vor allem aber darf es keine freie Fettsäure oder fremde Bestandteile enthalten,
3. soll das Fett einen unter der Körpertemperatur liegenden Schmelzpunkt haben, um eine gute Resorption zu gewährleisten, und
4. soll das Fett keinen unangenehmen Geschmack oder Geruch haben, damit die Annahme und die Verarbeitung des Fettes nicht durch den Widerwillen des Körpers gestört wird.

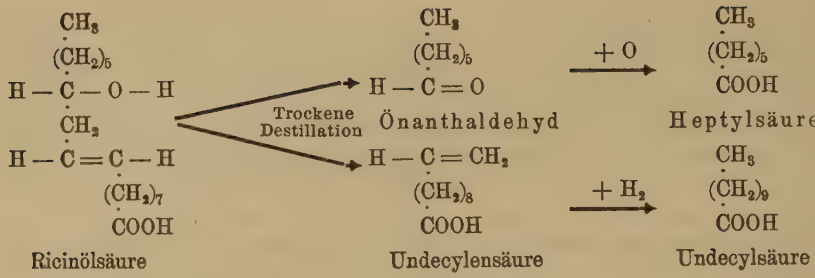
Da von dem erwähnten „Diafett“ weder eine Probe noch eine genaue Angabe über seine Herstellung oder seine Eigenschaften zu erhalten war, blieb nur mehr das „Intarvin“ der Intarvin-Company, New-York, als einzig in Frage kommendes Fett übrig. Zwei beschaffte und von *Verkade* untersuchte Proben zeigten allerdings die völlige Mißeignung dieses Fettes. So ist erfahrungsgemäß die Darstellung reiner ungerader Fettsäuren auf dem Wege eines oxydativen Abbaues

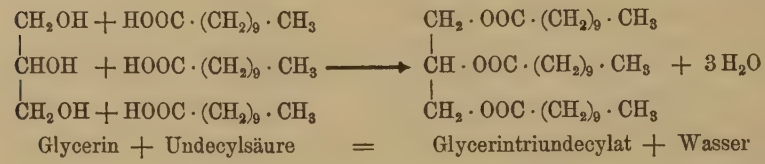
schwer möglich und vielen Zufälligkeiten unterworfen[13]). Meist entstehen vielmehr Gemische verschiedener Säuren, deren Verhältnis untereinander sogar außerordentlichen Schwankungen unterliegen kann. So konnten auch *Verkade* und *van der Lee*[14]) durch sorgfältige fraktionierte Destillation nachweisen, daß es sich beim „Intarvin" um ein Gemisch verschiedener gerader und ungerader Säurekomponenten handele. Es wurden in recht beträchtlicher Menge außer Säuren mit einer niederen Anzahl von C-Atomen auch Säuren mit 14, 15, 16, 17 und 18 C-Atomen gefunden, deren mittleres Molekulargewicht mit 241,2 festgestellt wurde, während für die reine Margarinsäure ein Molekulargewicht von 270,1 angegeben wird.

War demnach die erste geforderte Bedingung durch das „Intarvin" nicht erfüllt, so zeigte sich weiter, daß es auch der zweiten und dritten Anforderung nicht in genügendem Maße entsprach. Die mangelnde Reinheit wird bewiesen durch den Gehalt an freien Fettsäuren, die Säurezahl betrug 17. Anstatt bei Körpertemperatur flüssige Form anzunehmen, erstarrte das „Intarvin" schon bei 42° C, während der Schmelzpunkt der Margarinsäure, die ja laut Angabe den Hauptteil des „Intarvin" ausmachen sollte, sogar bei 60° C liegt. Und endlich klagten *Lundin, Modern* und *Benedikt* und Mitarbeiter über den außerordentlich schlechten Geschmack und Geruch des „Intarvin", wodurch bei den Versuchspersonen Widerstand gegen die Aufnahme, ja sogar Magenbeschwerden und Erbrechen erzeugt wurde, sodaß die Versuche vorzeitig abgebrochen werden mußten.

Ueber das „Diafett" können keine so genauen Angaben gemacht werden; aber es ist zu vermerken, daß aus Gründen des schlechten Geschmackes und Geruches die Fabrikation dieses Fettes durch die Bayer-Werke in Leverkusen eingestellt wurde.

Es handelte sich jetzt also darum, nach Möglichkeit ein anderes Fett zu finden, das den genannten Bedingungen besser entsprechen würde. Als sehr gut brauchbar erwies sich das einfache Triglycerid der Undecylsäure, einer ungeraden gesättigten Fettsäure mit normaler Kette ($C_{11}H_{22}O_2$). Deren Darstellung ist verhältnismäßig einfach. Durch trockene Destillation von Ricinusöl (Ricinölsäure: $C_{18}H_{34}O_3$) erhält man neben dem Oenanthaldehyd ($C_7H_{14}O$) die reine Undecylensäure ($C_{11}H_{20}O_2$). Das Oenanthaldehyd wird mit alkalischer Permanganatlösung zu Heptylsäure ($C_7H_{14}O_2$) oxydiert und die Undecylensäure durch katalytische Hydrierung in Undecylsäure übergeführt. Aehnlich kann aus dem Glycerintriundecylenat durch Hydrierung das einfache Triglycerid der Undecylsäure das Glycerintriundecylat erhalten werden.





Dieses Fett, als Undekafett bezeichnet, wurde von den „Oliefabrieken Calvé-Delft“ in Delft in der angegebenen Weise hergestellt und technisch raffiniert. Sein Aussehen ähnelt dem der Butter: es ist fast geruch- und geschmacklos. Der Schmelzpunkt liegt bei 26° C, und der Gehalt an freier Undecylsäure beträgt weniger als 0,02%; der Gehalt an fremden Säuren kann praktisch mit Null bezeichnet werden. Um unbedingt einwandfreie Untersuchungsergebnisse zu erhalten, sind später die wichtigsten Versuchsreihen durch Parallelversuche mit einem Fett, das *Verkade* aus chemisch reiner Undecylsäure durch Erhitzen mit Glycerin unter Anwesenheit eines Zinkpulver-Katalysators selbst herstellte [15]), kontrolliert worden.

Nachfolgend eine tabellarische Uebersicht (S. 11) aller verwendeten Fette und ihrer Daten, soweit sie in der Literatur zu finden waren.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, entspricht das Undekafett in fast idealer Weise den gestellten Bedingungen. Der Forderung nach absoluter Reinheit und ausschließlichen Gehaltes nur einer Fettsäure ist durch die Wahl des Ausgangsproduktes und der Art der Herstellung voll entsprochen. Auch verursacht die Herstellung in großer Menge keine außergewöhnlichen Schwierigkeiten. Daß der dritten Forderung entsprechend die Resorption in genügendem Maße erfolgt ist, beweist folgende Tabelle der Bestimmung des Gehaltes an Neutralfett und freien Fettsäuren im Kot. Dieser betrug unter gleichen Bedingungen:

bei Normalfett-Nahrung:	7,1	3,6	5,1	2,5 g
bei Undekafett-Nahrung:	5,6	2,2	3,9	1,7 g.

	Diafett	Intarvin		Undekafett	
		Probe I	Probe II	Fabrikprodukt	Eigenprodukt
Herstellungsart	Keine Probe erhalten u. Angaben verweigert	Durch oxydativen Abbau von Stearinsäure		Durch Hydrierung von Glycerintriundecylenat	Durch Veresterung von Glycerin mit Undecylsäure
Gehalt an Säuren mit einer C-Atomzahl von	Ueberwiegend C_{11} und C_{13}	Niedere Fettsäuren und C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}		C_{11}	C_{11}
Aussehen, Geruch und Geschmack	Schlechter Geruch und Geschmack			Butterähnlich, fast geruch- und geschmacklos	
Schmelzpunkt	—	43°	43°	26°	29,9°
Verseifungszahl (Vorhandene Fettsäuren)	—	174,6	172,9	281,2	281,2
Säurezahl (Freie Fettsäuren)	Viel freie Fettsäure	17	17	0,02	—
Jodzahl (Ungesättigte Fettsäuren)	—	0,45	1,1	0,0	0,0
Reichert-Meißlzahl (Flüchtige Fettsäuren)	—	0,9	—	Durch Geruch keine zu erkennen	
Unverseifbares	—	17,1%	18,0%	Technisch-rein	Chemisch-rein

Und was endlich die äußerliche Beschaffenheit des Undekafettes anbetrifft, so muß bemerkt werden, daß — nachdem das an und für sich schon geruch- und geschmacklose Fett durch einen geringfügigen Zusatz von Diacetyl aromatisiert worden war — der Ersatz von

Normalfett durch Undekafett von den Versuchspersonen überhaupt nicht bemerkt wurde.

Aber auch über die Art der Versuchsanordnung wird man sich zweckmäßigerweise von vornherein klar sein müssen. Zunächst wird die Frage zu entscheiden sein, ob die Versuche an gesunden Personen oder an Diabetikern angestellt werden sollen. Zeigen die letzteren im Verlauf der Untersuchung zwar sofort den praktischen Erfolg der Ersatzfett-Kost, so muß doch bedacht werden, daß — wie *Petrén* nachgewiesen hat — Diabetiker eine Ueberempfindlichkeit gegen Eiweiße zeigen, die sich in einer Ketosis manifestiert. Dadurch kann die Eindeutigkeit der Versuchsergebnisse in Frage gestellt werden. So hat sich *Verkade*, wie auch vorher *Lundin*, dazu entschlossen, seine Versuche an gesunden Personen anzustellen. Diese Methode bietet den Vorteil, die Wirkung erst einmal am gesunden Organismus erproben zu können und somit ein Bild zu gewinnen, wie es sich mit der individuell verschiedenen Reaktion des Organismus auf ketogene Kost verhält.

Diese wird sich am besten so demonstrieren lassen, daß man den Organismus zuerst während einer gewissen Zeit mit einer kohlehydratarmen und eiweißreichen Normalfett-Kost belastet (Periode I) und später in einer zweiten Periode das Normalfett ganz oder teilweise durch Undekafett ersetzt. Diese prinzipielle Teilung in zwei Perioden ist schon von *Lundin* angewandt worden und wurde auch von *Verkade* beibehalten. Aus folgenden Erwägungen heraus wurde aber in einzelnen Punkten von der *Lundin*schen Anordnung abgewichen. Es ist durch die Versuche von *Becker* [16]) nachgewiesen worden, daß nach längerem Genuß einer ketogenen Kost schon von allein eine Abnahme der erzeugten Ketosis auftritt, so daß bei unmittelbarer Folge von Periode II auf Periode I — wie es *Lundin* getan hat — nicht einwandfrei zu entscheiden ist, ob eine eventuell auftretende Abnahme der Kotesis auf die Ersatzfett-Kost oder aber auf die sowieso erfolgende Abnahme zurückzuführen ist. Dann muß man, und auf diese Weise suchte *Lundin* seine Ergebnisse zu sichern, zur Kontrolle in einer dritten Periode nochmals eine Normalfett-Kost verabreichen. Weiter ist bekannt, daß die Produktion der Alkalireserve durch den Organismus als Abwehr gegen eine Ketosis äußerst langsam erfolgt. Um sich nicht die Ergebnisse der folgenden Periode durch nachhinkende Reaktionen der vorangehenden stören zu lassen entschied sich *Verkade* für eine zeitliche Trennung der beiden Perioden.

Als weiterer Vorteil ergibt sich, daß hierdurch das Los der Versuchspersonen erleichtert wird, da sich die ununterbrochene Zeitdauer der Versuchskosternährung durch den Fortfall der sonst unbedingt

notwendigen Kontrollperiode verkürzt und die Versuche nicht infolge Unwillens und Widerstandes der Versuchspersonen vorzeitig aufgegeben werden müssen. Dafür muß aber ein Nachteil in Kauf genommen werden, der sich allerdings durch geschickte Versuchsanordnung wettmachen läßt. Nach *Forßner*[17]) ist der Einfluß des jeweiligen Glykogenbestandes eines Organismus, der zu verschiedenen Zeiten auch ganz verschieden groß sein kann, für den Ablauf des Fettabbaues von nicht unwesentlicher Bedeutung. Aus diesem Grunde legte *Verkade* am Anfang einer jeden Kostperiode einen Hungertag ein, um eine gewisse Entleerung der Glykogenspeicher zu erreichen, wie er auch dafür sorgte, daß durch einen möglichst geregelten Tageslauf, durch gleichmäßige, leichte Arbeit, durch Vermeidung aller Anstrengungen und durch nach jeder Mahlzeit eingelegte Ruhepausen ein möglichst gleichmäßiger Glykogenbestand gewährleistet würde.

Von grundsätzlicher Bedeutung wird die Zusammenstellung der Versuchskost sein, deren Menge so zu berechnen ist, daß die Versuchspersonen ihren gesamten Energiebedarf aus ihr decken können. So hatte *Lundin* seine Kost derartig ungünstig bemessen, daß es sich erst im Verlaufe der Versuche herausstellte, daß die Menge der zugeführten Kalorien nicht ausreichend gewesen ist. Er verabreichte eine Kost mit einer Gesamt-Kalorienzahl von 2100, ein Betrag, der nur wenig über dem Grundstoffwechselbedarf liegt. *Verkade* berechnete seine Kost mit 3500 Kalorien; daß diese Kost vollkommen ausreichend gewesen ist, beweist die Gewichtstabelle seiner beiden Versuchspersonen.

	Versuchspersonen	
	A	B
Am Anfang der Normalfettperiode	84.7 kg	71,6 kg
Am Ende der Normalfettperiode	85,3 kg	71,2 kg
Am Anfang der Undekafettperiode	85,2 kg	70,6 kg
Am Ende der Undekafettperiode	85,7 kg	71,1 kg

Eine unnötige Erschwerung der Versuchsanordnung würde es bedeuten, wollte man, wie es *Odin*[18]) und *Becker*[19]) bei ihren Versuchen über das Auftreten einer Ketosis bei fettreicher Kost gemacht haben, die zu verbrauchende Nahrungsmittelmenge nicht von vornherein zu bestimmen, sondern diese aus der Differenz von Dargereichtem und Uebriggebliebenem durch Auswiegen ermitteln.

Wie *Lundin,* so legte auch *Verkade* die Menge der unbedingt zu verbrauchenden Nahrungsmittel fest und stellte einen Mahlzeitenplan

auf. Diese Methode hat zwar den Nachteil, besonders gegen das Ende der Versuchsperioden hin, für die Verbrauchspersonen beschwerlich zu sein, liefert aber sicherlich genauere Ergebnisse.

Der von *Verkade* zuvor bestimmte Mahlzeitenplan mußte allerdings im Laufe der Versuche geändert werden. Die Versuchsperson A hatte zunächst die vorgeschriebene Nahrungsmittelmenge in wenigen großen Mahlzeiten zu sich genommen. Notgedrungen mußte später die gleiche Menge auf viele und kleinere Mahlzeiten und über einen größeren Tageszeitraum verteilt werden. Bei der Versuchsperson B wurde gleich von Anfang an so verfahren, wobei außerdem mit der beschwerlicheren Periode II begonnen wurde. Auch *Lundin* hat seine Parallelversuche in ähnlicher Weise laufen lassen, um eventuelle Fehlerquellen — wie etwa durch Gewöhnung oder Ablehnung veränderte Ergebnisse — zu vermeiden. Bei der Versuchsperson B wurde außerdem eine größere Menge von Normalfett durch Undekafett ersetzt und die zwischen beiden Perioden liegende Ruhepause auf die Hälfte verkürzt.

Die Tageseinteilung wurde wie folgt festgelegt. Morgens um 8 Uhr erschienen die Versuchspersonen im Krankenhaus zur Ablieferung des über 24 Stunden gesammelten Kotes und Urin, sowie zur Gewichtsbestimmung, zur Messung der CO_2-Spannung der Alveolarluft und zur Blutentnahme. Darauf kehrten sie nach Hause zurück, um die erste Mahlzeit einzunehmen; die weiteren folgten in einem ungefähren Abstand von jeweils zwei Stunden, im ganzen acht Mahlzeiten, deren letzte um 23^{15} den Tag beschloß. Zwischen den Mahlzeiten wurde bis 18 Uhr abends leichte Laboratoriumsarbeit — wie sonst auch, so z. B. während der Ruheperiode — geleistet.

Eine Tabelle (S. 15) gebe in zusammenhängender Weise eine Uebersicht über Versuchsanordnung und Kost. Auch hier ist wieder eine fremde Arbeit zum Vergleich herangezogen worden, und zwar die *Lundin*sche über das Intarvin, deren Ergebnisse in genügender Ausführlichkeit zu erhalten waren. Einzelheiten über die von *Verkade* zusammengestellte Kost interessieren hier nicht, und es kann auf dessen Arbeit [20]) verwiesen werden.

An den besonders günstigen Eigenschaften des Undekafettes hat es gelegen, daß die Versuche von *Verkade* im Gegensatz zu denen von *Lundin* fast vollkommen komplikationslos verlaufen sind. So klagt *Lundin* über die außerordentlich schlechte Verträglichkeit des Intarvin, dessen Genuß zu Verdauungsstörungen, wie Uebelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen führte. *Verkade* hat — wie *Hoesch* mit seinem Diafett — zu solchen Klagen keinen Anlaß gehabt; nur selten zeigten sich bei ihm Erbrechen und Durchfall. So entwickelte sich bei der Versuchsperson A im Laufe der Periode II eine leichte Diarrhoe,

Lundin			Verkade		
Periode I:			Periode I:		
			Ein Hungertag, dann		
7 Tage je:	20 g	Kohlehydrate,	4 Tage je:	23 g	Kohlehydrate,
	100 g	Eiweiß und		103 g	Eiweiß und
am 1. Tag:	177 g	Fett	am 1. Tag:	240 g	Fett
„ 2. „	177 g	„	„ 2. „	240 g	„
„ 3. „	177 g	„	„ 3. „	240 g	„
„ 4. „	177 g	„	„ 4. „	225 g	„
„ 5. „	177 g	„			
„ 6. „	177 g	„			
„ 7. „	177 g	„			
gleich anschließend dann:			Ruhepause von drei bezw. anderthalb Wochen		
Periode II:			Periode II:		
			Ein Hungertag, dann		
4 Tage je:	20 g	Kohlehydrate,	4 Tage je:	23 g	Kohlehydrate,
	100 g	Eiweiß und		103 g	Eiweiß und
am 1. Tag:	77 g	Fett und	am 1. Tag:	141 g	Fett und
	100 g	Intarvin		100 g	Undekafett
„ 2. „	77 g	Fett und	„ 2. „	124 g	Fett und
	100 g	Intarvin		117 g	Undekafett
„ 3. „	77 g	Fett und	„ 3. „	107 g	Fett und
	100 g	Intarvin		134 g	Undekafett
„ 4. „	77 g	Fett und	„ 4. „	83 g	Fett und
	100 g	Intarvin		140 g	Undekafett
gleich anschließend dann:					
Periode III:					
2 Tage je:	20 g	Kohlehydrate,			
	100 g	Eiweiß und			
am 1. Tag:	177 g	Fett			
„ 2. „	177 g	„			

die *Verkade* aber mehr der damals gerade herrschenden Hitzewelle zuschreibt. Bei der Versuchsperson B, bei der die Versuchsreihe mit der Periode II begann, trat eine leichte Komplikation insofern ein, als diese Person sich bei Beginn der Versuche nicht auf der Höhe ihrer Leistungsfähigkeit befand. Es entwickelte sich bei ihr im Verlaufe des ersten Hungertages eine relativ starke Ketosis und Ketonurie, die allerdings die Eindeutigkeit der Versuche nicht stören konnte, ja sogar die Wirkung der Undekafett-Kost besonders eindrucksvoll herausstellte.

Die nach fortdauerndem Genuß einer ketogenen Kost auftretenden typischen Erscheinungen, die nach *Forßner* u. A. in einer allgemeinen Müdigkeit, auch Schmerzen im Kopf, im Kreuz und in den Oberschenkeln bestehen sollen, traten nach dem Genuß von Undekafett nur in geringem Maße auf. So klagen die *Verkade*schen Versuchspersonen nur über eine allgemeine Müdigkeit und über Schlaffheit in den Oberschenkeln.

Zusammenfassend überblickt und kritisch betrachtet, hat *Verkade* durch geschickte Wahl des Untersuchungsfettes, durch günstige Bemessung und Zusammenstellung der Kost und durch zweckmäßige Versuchsanordnung alles getan, um zu möglichst einwandfreien Versuchsergebnissen zu kommen. Diese hat er in zweifacher Weise gesichert; einmal, daß er jede wichtige Versuchsreihe im Parallelversuche wiederholte, andererseits, daß jeder durch eine Analyse gefundene Zahlenwert doppelt bestimmt wurde. Daß auch in der Analysentechnik die gleiche Sorgfalt angewandt wird, wie auch eine jede Nachweismethode zunächst auf ihre Eindeutigkeit und Genauigkeit geprüft wurde, versteht sich am Rande. Es wird in dieser Hinsicht auf die *Verkade*sche Arbeit verwiesen, die genaue Angaben und Kritik der — hier nur mit dem Namen erwähnten — Nachweis- bezw. Maßmethoden enthält.

Die Ergebnisse der Gewichts- und Kot-Untersuchungen sind bereits angegeben. Die Blutuntersuchung führte in Bezug auf den Blutzuckerspiegel zu merkwürdigen Ergebnissen, doch wird nicht verraten, worin diese Merkwürdigkeit besteht und welche Werte gefunden wurden. Somit sind nur mehr die Ergebnisse über die Alkalireserve im Blut, die CO_2-Spannung der Alveolarluft und die der Harnanalyse einer Betrachtung zu unterziehen.

Zunächst die Harnuntersuchungen. Der Aufgabe gemäß werden diese nach zwei großen Gesichtspunkten anzusetzen sein, um folgende Fragen zu klären:

1. Bewirkt der Ersatz von Normalfett durch Undekafett eine Abnahme der Ketonurie oder nicht, und sind
2. im Harne Zwischenprodukte des Abbaues der Undecylsäure durch den Organismus nachweisbar und welche?

Zur Beantwortung der ersten Frage hat die mengenmäßige Bestimmung der in den einzelnen Perioden im Harne ausgeschiedenen Ketonkörper zu erfolgen. Es wurde bestimmt: die Ausscheidung der Acetessigsäure und des Aceton (und der β-oxy-Buttersäure im Filtrat der beiden erstgenannten Säuren) nach dem Verfahren von *Denigès-van Slyke*[21]) in der von *Slyke* und *Fitz*[22]) angegebenen Methode; ein anderes Mal die Diacetsäure und Aceton (ohne β-oxy-Butter-

säure) in der von *Embden-Schmitz*[23]) beschriebenen Ausführungsform der jodometrischen Titration nach *Messinger-Huppert*. Folgende Tabelle zeigt die gefundenen Werte:

	Versuchsperson A			Versuchsperson B		
	Diacetsäure und Aceton		β-oxy-Buttersäure	Diacetsäure und Aceton		β-oxy-Buttersäure
	jodom.	(Denigès-Slyke)		jodom.	(Denigès-Slyke)	
	g	g	g	g	g	g
Periode I						
Hungertag . .	0,29	0,11	0,52	0,15	0,13	0,49
1. Fettag . . .	0,71	0,56	2,35	0,76	0,85	2,37
2. „ . . .	0,82	0,73	2,24	0,85	0,85	3,38
3. „ . . .	1,52	1,40	5,93	0,93	1,01	3,73
4. „ . . .	0,82	0,76	2,33	0,94	0,89	3,21
Periode II						
Hungertag . .	0,20	0,14	0,68	0,47	0,36	2,59
1. Fettag . . .	0,45	0,44	1,73	0,65	0,61	3,94
2. „ . . .	0,25	0,20	1,12	0,31	0,28	1,78
3. „ . . .	0,33	0,29	1,29	0,24	0,20	1,98
4. „ . . .	0,41	0,37	1,55	0,27	0,25	1,98

Deutlich ist der Rückgang der Ketonkörperausscheidung während der Periode II zu erkennen. Besonders sei auf die bei der Versuchsperson B gefundenen Werte aufmerksam gemacht, bei der — wie schon erwähnt infolge Indisposition — zu Beginn der Periode II bereits während des Hungertages eine starke Ketonurie in Erscheinung trat, die aber trotzdem nach Verabreichung von Undekafett bedeutend zurückging. Zu beachten ist ferner, daß bei beiden Personen die Ausscheidung von Aceton eine relativ stärkere Abnahme zeigt als die der β-oxy-Buttersäure.

Es ergibt sich also: Unter den beschriebenen Umständen werden beim Abbau der Undecylsäure im Organismus keine oder viel weniger Ketonkörper als aus den normalen Nahrungsfettsäuren gebildet.

Zu den gleichen Ergebnissen, wenigstens betreffs der Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure, denn die der β-oxy-Buttersäure wurde in unzulänglicher Weise berücksichtigt (es erfolgten nur qualitative Nachweise), sind auch *Hoesch* (Diafett) und *Kahn* (Intarvin) gelangt; desgleichen *Lundin*, dessen mit dem Intarvin gefundene

Werte, in Millimol umgerechnet, mit den entsprechenden Werten *Verkades* in folgender Tabelle in Vergleich gestellt werden.

Lundin		Verkade		
	Ketonkörper im Harn Millimol		Ketonkörper im Harn Millimol	
			A	B
Periode I		Periode I		
		Hungertag . .	6,9	7,0
1. Fettag . . .	—	1. Fettag . . .	32,3	37,5
2. „ . . .	29	2. „ . . .	34,2	47,1
3. „ . . .	—	3. „ . . .	81,0	53,2
4. „ . . .	43	4. „ . . .	35,5	46,2
5. „ . . .	52			
6. „ . . .	—			
7. „ . . .	57			
Periode II		Periode II		
		Hungertag . .	8,9	31,1
1. Fettag . . .	70	1. Fettag . . .	24,1	48,5
2. „ . . .	43	2. „ . . .	14,2	21,9
3. „ . . .	36	3. „ . . .	17,3	22,5
4. „ . . .	26	4. „ . . .	21,2	23,4
Periode III				
1. Fettag . . .	53			
2. „ . . .	81			

Nun kann allerdings aus der jeweiligen Menge der Ketonkörper im Harn nicht zwingend auf gleiche Verhältnisse im Blute geschlossen werden. Leider hat *Verkade*, um seinen Versuchspersonen das Leben nicht allzu schwer zu machen, von der Bestimmung der Ketosis Abstand genommen. Vielmehr forschte er nach der Entwicklung der Acidosis im Blute und der Acidität im Harne. Folgende Tabelle (S. 19) zeigt den Verlauf der Acidität des Harnes, ermittelt nach der Methode von *Folin* [24]) und die Menge des täglich ausgeschiedenen Ammoniak, bestimmt nach dem, vom gleichen Autor angegebenen Durchlüftungsverfahren [25]). Wieder sind die der Arbeit *Lundins* entnommenen Werte mitaufgeführt worden.

Der Vergleich der von *Verkade* gefundenen korrespondierenden Werte der Acidität des Harnes zeigt, daß diese während der Fettage der Periode II zwar im allgemeinen, aber doch nur ganz unbedeutend geringer war als während der Periode I. Will man die Acidität des Harnes als ausschließlich durch den Gehalt von Ketonkörpern be-

	Lundin		Verkade			
	Acidität des Harns in ccm n-Lauge	Ammoniak in g pro Tag	Acidität des Harns in ccm 0,1 n-Lauge		Ammoniak in g pro Tag	
			A	B	A	B
Periode I						
Hungertag . .			384	213	0,58	0,45
1. Fettag . . .	—	—	479	546	0,87	1,05
2. „ . . .	—	—	623	670	1,31	1,32
3. „ . . .	—	—	781	634	1,82	1,29
4. „ . . .	41	1,4	540	647	1,70	1,37
5. „ . . .	—	—				
6. „ . . .	—	—				
7. „ . . .	32	1,5				
Periode II						
Hungertag . .			326	229	0,54	0,50
1. Fettag . . .	9	2,0	368	532	0,68	1,26
2. „ . . .	18	2,8	496	555	1,19	1,39
3. „ . . .	34	1,8	669	560	1,84	1,88
4. „ . . .	21	1,4	690	600	2,13	2,20
Periode III						
1. Fettag . . .	46	1,8				
2. „ . . .	41	2,6				

dingt ansehen, so hätte eine weitaus stärkere Abnahme der Acidität und der ausgeschiedenen Ammoniakmenge erwartet werden dürfen.

Aehnlich verhält es sich mit der Alkalireserve im Blute, die gleichfalls während der Periode II eine fallende Tendenz zeigt. Die in der Tabelle aufgeführten Werte wurden nach dem von *van Slyke-Cullen* [26]) angegebenen Verfahren ermittelt. — Die CO_2-Spannung der Alveolarluft zeigte keinerlei Absonderheiten. —

Alkalireserve in Vol %					
	Periode I			Periode II	
	A	B		A	B
Hungertag . . .	52	46	Hungertag . . .	51	38
1. Fettag . . .	48	45	1. Fettag . . .	50	40
2. „ . . .	48	45	2. „ . . .	48	38
3. „ . . .	—	45	3. „ . . .	48	35
4. „ . . .	51	41	4. „ . . .	47	31

Zugegeben, daß aus diesen beiden Untersuchungsergebnissen ein genauer Ueberblick über die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Säuren

nicht möglich ist, so kann doch der Schluß gezogen werden, daß nach dem Genusse von Undekafett zwar die Ketosis abnimmt, dafür aber eine um so stärkere Acidosis auftritt, die demnach nicht ausschließlich den Ketonkörpern zuzuschreiben ist. Aehnlich schreibt *Uhlmann* [12]), „... daß das Verschwinden der Ketonkörper oft ausgesprochener war, als das Sinken der Acidosis". Auf das Auftreten einer Acidosis ist ja schon eingangs dieser Arbeit hingewiesen worden; sie ließe sich zwanglos erklären, wenn man annimmt, daß auch die ungeraden Fettsäuren nach dem Schema einer β-Oxydation abgebaut werden, somit die Acidosis durch saure Abbauprodukte der Undecylsäure hervorgerufen wird.

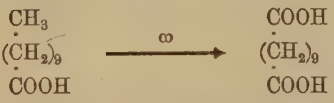
Es ist gezeigt worden, daß durch den angenommenen stufenweisen Abbau von Undecylsäure die jeweils um 2 C-Atome ärmere ungerade Säure entstehen müßte, bis endlich die Propionsäure erreicht wird. So hat z. B. *Lundin* nach dieser Säure gefahndet, aber keine gefunden. Dies ließe sich folgendermaßen erklären: es ist denkbar, und auf diesem Standpunkt stehen heute viele Forscher, daß der Oxydationsprozeß nicht bei der Propionsäure haltmacht, sondern im Sinne einer α-Oxydation über die Milchsäure und die Brenztraubensäure weitergeht.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH_2 \\ COOH \end{array} \xrightarrow{\alpha} \begin{array}{l} CH_3 \\ CHOH \\ COOH \end{array} \xrightarrow{\alpha} \begin{array}{l} CH_3 \\ C=O \\ COOH \end{array}$$

So behauptet *Lundin* über die Wirkung des Intarvin: „... instead of the acidosis caused by a natural fat from the oxidation products of butyric acid (β-acid, acetoacetic acid) another acidosis is formed from the odd fat by the oxidation products of propionic acid (lactic acid, pyruvic acid, acrylic acid?)." Der dafür von *Lundin* erbrachte Beweis ist außerordentlich schwach, denn er stützt sich auf eine nur sehr kleine Anzahl von Milchsäure-Bestimmungen, wobei außerdem die dafür benutzte Methode nicht zu einwandfreien Ergebnissen führen kann. Die *Lundin*schen Ergebnisse sind deshalb auch von *Kahn,* der im übrigen eine α-Oxydation der Propionsäure für absurd hält, in Zweifel gezogen worden, weil er bei seinen Versuchen (Intarvin) wie auch *Hoesch* (Diafett) nie hat Milchsäure nachweisen können. Auch *Verkade* ist es nicht gelungen, eine erhöhte Ausscheidung der Milchsäure nach dem Genuß von Undekafett zu beweisen. Er bestimmte die Milchsäurewerte des Harns nach dem *Fürth-Charnas*schen Verfahren [27]). Nach Propionsäure hat *Verkade* nicht gesucht, da auch er an die Möglichkeit einer Weiteroxydation glaubt. Der jetzt zu er-

hebende Einwand, warum dann keine verstärkte Milchsäure-Ausscheidung nachweisbar gewesen sei, läßt sich durch den Hinweis entkräften, daß der Organismus imstande ist, große Mengen dieser Säure in kürzester Zeit zu verbrennen. Resultate, die eine verstärkte Milchsäure-Ausscheidung beweisen sollten, müßten durch eine andere Versuchsanordnung erzielt werden. Diese wäre so anzulegen, daß sofort in den auf den Fettgenuß folgenden Stunden und unter wechselnden Bedingungen der Milchsäurespiegel im Blut kontrolliert wird. Bei den vorliegenden Ergebnissen aber lag der Zeitpunkt des Fettgenusses (das letzte Mal am Abend des Vortages) und der der Blutentnahme zu weit auseinander, als daß man im Harn noch Milchsäure hätte erwarten dürfen. Das Vorkommen der Brenztraubensäure, geprüft mit der Farbreaktion nach *Simon*[28]), konnte nicht bewiesen werden. Zusätzlich sei erwähnt, daß im Harn Eiweiß und Zucker nie gefunden worden sind.

Für die aber zweifelsfrei nachgewiesene Acidosis und Acidurie müßten also die sauren Abbauprodukte der Undecylsäure verantwortlich gemacht werden. Und auf der Suche nach diesen gelang eine überraschende Entdeckung. Es konnte im Harn zweifelsfrei und in wesentlichen Mengen das Vorhandensein der Undekandisäure (Nonandicarbonsäure) nachgewiesen werden. *Verkade* erhielt diese Säure nach verhältnismäßig einfacher Isolation in reiner, kristalliner Form. Die Identifizierung, unter Vergleich mit auf synthetischem Wege gewonnener reiner Säure war leicht. Jetzt kann auch die zweite der vorhin gestellten Fragen beantwortet werden. Beim Abbau ungerader Fettsäuren durch den Organismus kann die endständige Methylgruppe oxydiert und die entsprechende Dicarbonsäure im Harn nachgewiesen werden.



Verkade hat diesen Oxydationsmechanismus als „Ω-Oxydation" bezeichnet und ihn in Parallelversuchen mit dem bereits erwähnten, aus reiner Undecylsäure und Glycerin hergestellten Fett geprüft und gesichert. Gleichzeitig hat er ein Verfahren ausgearbeitet, um die im Harne vorhandene Di-Säuremenge quantitativ zu bestimmen. So konnte er nach einem Genuß von 100 g Undekafett folgende Mengen Undekandisäure im Harne bestimmen.

Versuchsperson A	2,37	2,71 g
Versuchsperson B	3,65	4,29 g.

Es ist erstaunlich, daß diese bedeutende Anreicherung des Blutes mit Dicarbonsäuren — im folgenden als „Diacidosis“ bezeichnet — und deren Ausscheidung im Urin, die „Diacidurie“, bei den früheren Untersuchungen mit Diafett und Intarvin von den betreffenden Forschern übersehen worden sein soll. Nur bei *Hoesch* findet sich die Angabe: „. . . daß Spuren der Substanz (*Hoesch* meint hiermit aber Fett!) im Harn erscheinen.“ Eine Analyse dieser Substanz hat er leider unterlassen, doch kann vermutet werden, daß es sich hier um eine Ausscheidung von Dicarbonsäure gehandelt hat, da die von Fett als unwahrscheinlich anzusehen ist.

Dieser denn doch merkwürdige Umstand veranlaßte *Verkade,* den Verlauf des Abbaues einer ganzen Reihe von verschiedenen reinen Triglyceriden aus gesättigten Fettsäuren zu studieren. Die bereits bekannte Versuchsanordnung wurde im wesentlichen beibehalten. Da sich aber in früheren Versuchen gezeigt hatte, daß gewisse Personen — ähnlich wie bei ketogener Kost mit einer relativ starken Ketosis — auf eine acidogene Kost mit einer starken Diacidosis reagieren, wurden diesmal bewußt solche Individuen zu den Versuchen herangezogen. In der verabreichten Kost trat insofern eine Aenderung ein, als auf einen reichlichen Gehalt an Kohlehydraten geachtet wurde, da es sich gleichfalls bei früheren Versuchen ergeben hatte, daß durch Kohlehydrate die Ausscheidung von Dicarbonsäuren sehr gefördert werden kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sind in folgender Tabelle zusammengestellt. Dabei ist die Stärke des Di-säure-Bildungsvermögens, die „diacidogene Wirkung“ durch eine größere bzw. kleinere Anzahl von Pluszeichen versinnbildlicht.

Säure	Diacidogene Wirkung
Triheptylin	— Θ —
Tricaprylin	+
Trinonylin	+ +
Tricaprin	+ + +
Triundecylin	+ + +
Trilaurin	(+)
Tritridecylin	— Θ —

Wie man aus dem Beispiel des Tricaprin ersehen kann, ist der Organismus befähigt, auch gerade Fettsäuren an deren endständiger Methylgruppe zu oxydieren. Zweitens ergibt sich die interessante Tatsache, daß die diacidogene Wirkung nicht bei allen Fettsäuren gleich ist; beim Menschen erweisen sich die Caprinsäure (Mono-C_{10}) und die Undecylsäure (Mono-C_{11}) als am stärksten diacidogen.

Jetzt ist es auch erklärlich, warum bei den früheren Versuchen eine Diacidurie bisher nicht beobachtet worden ist; so lassen z. B. die im Intarvin in überwiegender Zahl und Menge enthaltenen hohen Fettsäuren (C_{14}—C_{18}) eine Di-säurebildung nicht erwarten; eher müßte eine solche nach dem Genuß von Diafett nachzuweisen sein, dessen eine darin enthalten sein sollende Fettsäurekomponente (die Undecylsäure) eine stark diacidogene Wirkung zeigt. Dabei ist aber die Tatsache unberücksichtigt geblieben, daß es sich bei den genannten Fetten, was zwar niemals angegeben worden ist, was aber der Herstellungsart nach als sehr wahrscheinlich erscheint, nicht um reine, sondern um gemischte Triglyceride gehandelt hat. Daß letztere sich nicht anders verhalten als die ersteren, konnte durch Versuche mit Kokosfett und Ulmensamenöl bewiesen werden. Bei beiden Fetten handelt es sich, wie aus den Untersuchungen von *Collins* und *Hilditchs*[29]) über das Kokosfett und von *Watermann*[30]) über das Ulmensamenöl hervorgeht, um gemischte Triglyceride. So enthält das Kokosfett als Säurekomponenten:

	Gehalt in %	Diacidogene Wirkung
Capronsäure	0,46	− Θ −
Caprylsäure	8,7	+
Caprinsäure	5,6	+ + +
Laurinsäure	45,0	(+)
Myristinsäure	18,0	− Θ −

In dieser Uebersicht ist der jeweilige Prozentanteil der einzelnen Säuren sowie ihre diacidogene Wirkung angegeben. Die einzige stark diacidogene Komponente ist also nur in geringer Menge vorhanden, und eine Diacidurie dürfte folglich nicht zu erwarten sein. Dagegen enthält das Ulmensamenöl als Komponenten:

	Gehalt in %	Diacidogene Wirkung
Caprylsäure	5,0	+
Caprinsäure	50,0	+ + +
Höhere Fettsäuren	13,0	− Θ −

In diesem Fette ist die stark diacidogene Komponente in überwiegendem Maße vorhanden, mit einer starken Diacidurie wird demnach gerechnet werden müssen. Einer zu starker Diacidurie neigender Versuchsperson wurden einmal 175 g Kokosfett, ein anderes Mal nur 30 g Ulmenöl verabreicht. Während sich im ersten Falle keinerlei Dicarbonsäuregehalt im Harne nachweisen ließ, konnten im zweiten Falle 0,22 g rohe Sebacinsäure (Di-C_{10}) aus dem gesammelten Harn

isoliert werden. Somit ist das bei den einfachen gesättigten Triglyceriden gefundene unterschiedliche Verhalten in der diacidogenen Wirkung der Laurinsäure (Mono-C_{12}) und der Caprinsäure (Mono-C_{10}) auch dann nachweisbar, wenn diese Säuren als Komponenten gemischter gesättigter Triglyceride auftreten. Ein dritter Versuch wurde mit einem synthetisch hergestellten, gemischten Triglycerid angesetzt. *Verkade* benutzte dazu das α-Lauro-β-γ-undecylin; aus Acetonglycerin und Laurylchlorid wurde zunächst α-mono-Laurin hergestellt und dieses dann in chloroformischer Lösung in Anwesenheit von Chinolin mit Undekanoylchlorid in Reaktion gebracht. Dieses gemischte Triglycerid enthält als Komponenten nur zu einem Teil die schwach diacidogene Laurinsäure (Mono-C_{12}), aber zu zwei Teilen die stark diacidogene Undecylsäure (Mono-C_{11}). Wie zu erwarten war, konnten nach Genuß von 36 g dieser Substanz aus dem Harn 0,47 g Undekandisäure (Di-C_{11}) gewonnen werden. Und viertens wurden einer, zu starker Diacidurie neigender Versuchsperson 155 g Intarvin unter reichlicher Kohlehydratbeigabe verabfolgt. Obwohl das Intarvin fast völlig resorbiert wurde, konnte — wie vorauszusehen — die Anwesenheit von Dicarbonsäuren im Harn nicht nachgewiesen werden. Die in diesem Fett enthaltenen hohen Fettsäuren erweisen sich als nicht diacidogen. Zu dieser Erkenntnis kann man aber auch durch theorethische Ueberlegungen gelangen; aus der Tabelle auf Seite 22 ist zu ersehen, daß oberhalb der Undecylsäure (Mono-C_{11}) mit steigender Reihe die diacidogene Wirkung abnimmt. Hieraus erklärt sich, warum bei den seinerzeit angestellten Versuchen der bereits zitierten Forscher eine Diacidurie niemals festgestellt worden ist.

Es darf jetzt behauptet werden: Es ist in Bezug auf die Diacidosis und Diacidurie gleichgültig, ob gerade oder ungerade Fettsäuren als Komponenten einfacher oder gemischter Triglyceride vorkommen. Ausschlaggebend ist aber, welche Fettsäuren und in welcher Menge diese als Komponenten in einem Fette enthalten sind.

Für die Praxis — die Therapie des Diabetes mellitus — ergibt sich daraus, daß eine therapeutische Wirkung wohl solchen Fetten zugesprochen werden darf, die über keine, eine diacidogene Wirkung erzeugende Fettsäure verfügen. In Frage kommen dafür also Fette mit Fettsäuren höher als die Tridecylsäure (Mono-C_{13}), oder, falls diese Fette einen zu hohen Schmelzpunkt haben sollten, solche mit niedereren Säuren als die Caprylsäure (Mono-C_8). Undecylsäure (Mono-C_{11}) und Caprinsäure (Mono-C_{10}) dürfen als Säurekomponenten also nicht auftreten. Bei der Herstellung synthetischer Fette wird sich dies leicht ermöglichen lassen; was die natürlichen Fette angeht,

so darf hier bemerkt werden, daß außer dem Ulmensamenöl (Ulmus campestris L.), dem Yabunikukeifett und dem Samenfett des Californian-bay-tree (Umbellularia californica) Fette mit einem größeren Gehalt an Caprinsäure nicht bekannt sind.

In theoretischer Hinsicht eröffnen sich jetzt neue und interessante Perspektiven. Die nach den angeführten Beweisen als sicher hinzunehmende Tatsache der Oxydierung der endständigen Methylgruppe gesättigter gerader Fettsäuren, die — wie schon bemerkt — in überwiegendem Maße die Komponenten unserer natürlichen Fettsäuren bilden, kann doch nicht den Sinn haben, daß diese Fettsäuren, erst einmal an ihrem Ω-C-Atom oxydiert nun als für den Organismus unbrauchbar ausgeschieden werden sollen. Vielmehr liegt die Vermutung nahe, daß die Natur sich hierdurch neben der β-Oxydation in der Ω-Oxydation noch zumindest e i n e weitere Möglichkeit des oxydativen Abbaues von Fettsäuren geschaffen hat. Inwieweit noch andere Wege des Abbaues in Frage kommen, soll im Augenblick nicht entschieden werden. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, muß das Auftreten von Dicarbonsäuren nicht als Bildung eines Nebenproduktes, sondern eines Z w e i g p r o d u k t e s des intermediären Stoffwechsels der Fette angesehen werden, also als die erste Etappe eines neuartigen Abbauweges.

Um diese Behauptung zu beweisen und um festzustellen, nach welchem Schema der vermutete weitere Abbau verlaufen mag, kommt es darauf an, nicht nur die Ausscheidung der, der als Säurekomponente auftretenden einbasischen Säure entsprechenden Dicarbonsäure nachzuweisen, sondern nach weiteren Abbauprodukten der letzteren zu ahnden. Als zu diesen Versuchen besonders geeignet, werden — auf Grund ihrer starken diacidogenen Eigenschaften — das Triundecylin und das Tricaprin anzusehen sein. Durch Verwendung dieser, nur eine Säurekomponente enthaltenden Triglyceride wird die Isolierung eventuell auftretender, für das Ω-Oxydationsprodukt spezifischer Säuren erleichtert werden.

In der bekannten Weise wurden drei gesunden, zu starker Diaciduric neigenden Versuchspersonen unter reichlicher Beigabe von Kohlehydraten eine Kost von 480 g reinen Triundecylin (Mono-C_{11}) verabfolgt. Der Harn der Versuchspersonen wurde solange gesammelt, bis einige Stunden lang eine Ausscheidung von Undekandisäure (Di-C_{11}) durch Zusatz konzentrierter Phosphorsäure nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Durch Filtration des vereinigten Harnes aller drei Versuchspersonen konnten 19,5 g Undekandisäure (Di-C_{11}) gewonnen werden. Nach einer sorgfältigen Vorbehandlung[31]), die eine Spaltung etwaig vorhandener Kondensationsprodukte mit Glykokoll,

Glukuronsäuren u. ä. bezweckte, wurden nach mehrfachen Extraktionen mit Aether und Benzol 2,5 g Kristalle erhalten. Aus deren erneuter Lösung in Wasser wurden durch Abdampfen 0,37 g — zum Teil aus Azelainsäure (Di-C_9) bestehender — Kristalle gewonnen. Die verbleibende, durch weiteres Eindampfen verengte Mutterlauge lieferte eine Fraktion von 0,96 g, aus der durch Umkristallisieren mit Wasser, danach mit einer Mischung von Aceton und Petroläther 0,35 g reine Pimelinsäure (Di-C_7) dargestellt werden konnten. In gleicher Weise wurde durch Umkristallisieren der Azelainsäure enthaltende Kristalle die reine Azelainsäure (Di-C_9) gewonnen, deren mengenmäßige Ausbeute geringer war als die der Pimelinsäure (Di-C_7). Obwohl genaue quantitative Untersuchungen unterlassen wurden, behauptet *Verkade*, die Menge der ausgeschiedenen Azelainsäure (Di-C_9) sei zweifelsfrei kleiner gewesen als die der Pimelinsäure (Di-C_7). Daß die Ausscheidung beider Säuren zusammengenommen und mit der der Undekandisäure (Di-C_{11}) verglichen, bedeutend kleiner gewesen ist, darf auch ohne quantitative Analyse behauptet werden.

Die mit reinem Tricaprin (Mono-C_{10}) angestellten Versuche ergaben analog eine Ausscheidung von Sebacinsäure (Di-C_{10}), Korksäure (Di-C_8) und Adipinsäure (Di-C_6). An Stelle des im vorigen Versuche verwendeten Triundecylin wurden diesmal 360 g Tricaprin (Mono-C_{10}) verabreicht und der Harn in gleicher Weise gesammelt und aufbereitet. Die Reingewinnung der genannten Säuren geschah nach dem gleichen Verfahren. Auch bei diesem Versuche zeigte sich im Vergleich zur Sebacinsäure (Di-C_{10}) eine bedeutend geringere Ausscheidung von Korksäure (Di-C_8) und Adipinsäure (Di-C_6). Ob auch hier die Menge der ausgeschiedenen Korksäure (Di-C_8) geringer war als die der Adipinsäure (Di-C_6), kann infolge eines technischen Versehens nicht mit Sicherheit behauptet werden.

Wieder seien in einer Uebersicht die Ergebnisse zusammengestellt:

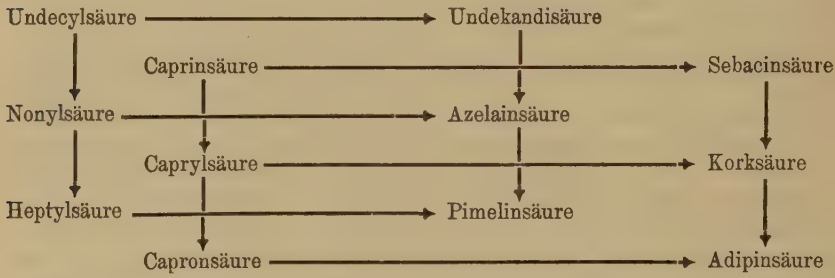
Triundecylin	Verfüttert: dieses enthält:	Tricaprin
Undecylsäure $C_{11}H_{22}O_2$	C_{11}	C_{10} Caprinsäure $C_{10}H_{20}O_2$
	diese wurden oxydiert zu:	
Undekandisäure $COOH \cdot (CH_2)_9 \cdot COOH$	C_{11}	C_{10} Sebacinsäure $COOH \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$
	weiter wurden ausgeschieden:	
Azelainsäure $COOH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$	C_9	C_8 Korksäure $COOH \cdot (CH_2)_6 \cdot COOH$
	und:	
Pimelinsäure $COOH \cdot (CH_2)_5 \cdot COOH$	C_7	C_6 Adipinsäure $COOH \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$

Die vorhin aufgestellte Behauptung, daß durch die Bildung von Dicarbonsäuren die Möglichkeit eines neuartigen Abbaues gegeben wäre, scheint nach den letzten Versuchen außerordentlich wahrscheinlich, ja fast bewiesen. Die obige Zusammenstellung läßt erkennen, wie sich dieser Vorgang abspielen könnte. Durch die Ω-Oxydation der normalen einbasischen Fettsäure wird zunächst die korrespondierende zweibasische Säure gebildet, die dann, dem Schema einer β-Oxydation folgend in die um jeweils zwei C-Atome ärmere Dicarbonsäure abgebaut wird. Daß höhere Dicarbonsäuren durch den Organismus verarbeitet werden können, ist bereits bekannt gewesen [32]), und daß dieser Abbau im Sinne einer β-Oxydation erfolgen würde, ist schon früher vermutet worden. Dieser Gedanke ist damals nicht weiter verfolgt worden, und es wird deshalb jetzt der Beweis zu erbringen sein, daß auch die Dicarbonsäuren nach den Regeln einer β-Oxydation durch den Organismus abgebaut werden. So müßte nach Verabreichung von Dicarbonsäuren die Anwesenheit deren spezifischer Abbauprodukte im Harn nachzuweisen sein. Daß sich zu diesen Fütterungsversuchen statt der reinen Säuren besser deren Salze eignen werden, ist verständlich; die Richtigkeit der Ergebnisse wird dadurch nicht beeinträchtigt. So wurde die bei Verfütterung von Dinatriumsalzen einfacher Fettsäuren von *Flaschenträger* und *Bernhard* [33]) gefundene eigentümliche Tatsache, daß bei Hunden sich die Caprylsäure (Mono-C_8) als am stärksten diacidogen erweist, ebenfalls bei den Fütterungsversuchen mit einfachen Triglyceriden durch *Verkade* bestätigt. Ein prinzipieller Unterschied, ob Glycerinester oder Salze verfüttert werden, besteht in qualitativer Hinsicht also nicht.

In zwei Portionen zu je 2,5 g wurde täglich zwei gesunden Hunden das Dinatriumsalz der Undekandisäure (Di-C_{11}) bzw. der Sebacinsäure (Di-C_{10}) verabreicht, bis insgesamt eine Menge von 30 g verfüttert war. Der notfalls durch Katheterisieren gewonnene Harn wurde in der bekannnten Weise gesammelt, aufbereitet und die ausgeschiedenen Säuren nach dem bereits beschriebenen Verfahren in reiner, kristalliner Form erhalten. Es zeigte sich, daß die verfütterten Säuren in verhältnismäßig großer Menge wieder ausgeschieden wurden, wobei noch zu bemerken ist, daß dies bei der Sebacinsäure (Di-C_{10}) in weit stärkerem Maße der Fall war als bei der Undekandisäure (Di-C_{11}). Außerdem aber konnte die Anwesenheit von Azelainsäure (Di-C_9) und Pimelinsäure (Di-C_7) bzw. von Korksäure (Di-C_8) und Adipinsäure (Di-C_6) einwandfrei nachgewiesen werden. Durch diesen Nachweis der spezifischen Abbauprodukte der Dicarbonsäuren ist bewiesen, daß auch die Dicarbonsäuren nach dem Prinzip der β-Oxydation abgebaut werden. Damit wäre der Organismus in

Stand gesetzt, im Gegensatz zu dem bei der β-Oxydation nur an dem einen Ende der Säurekette beginnenden Abbau, bei der Ω-Oxydation in einer „zweiseitigen" Oxydation den Abbau der Fettsäurekette zu bewerkstelligen.

Folgendes Schema zeige in übersichtlicher Weise die beiden — wenigstens bis jetzt — bekannten und bewiesenen Möglichkeiten des oxydativen Abbaues der Fette im menschlichen Organismus. Es läßt aber auch die außerordentlich enge Verflechtung der beiden Abbauwege erkennen; dadurch ist dem Organismus die Möglichkeit gegeben, jederzeit den am zweckmäßigsten zum Ziele führenden einzuschlagen.



In diesem Schema symbolisieren die waagrechten Pfeile den Ablauf einer Ω-Oxydation, die senkrechten den einer β-Oxydation. So kann man sich z. B. die Adipinsäure auf folgende drei Arten entstanden denken:

1. Durch Ω-Oxydation von Caprinsäure zu Sebacinsäure und durch eine daran anschließende zweimalige β-Oxydation.
2. Durch eine zweimalige β-Oxydation von Caprinsäure über Caprylsäure zu Capronsäure und eine daran anschließende Ω-Oxydation.
3. Durch β-Oxydation von Caprinsäure zu Caprylsäure, die dann durch eine Ω-Oxydation zu Korksäure wird und eine daran anschließende β-Oxydation.

So schön auch die Vermutung einer β-Oxydation der Dicarbonsäuren bestätigt worden ist, so muß aber auch auffallen, daß die Anwesenheit niederer Dicarbonsäuren als die Pimelinsäure (Di-C_7) bzw. die Adipinsäure (Di-C_6) nicht nachgewiesen werden kann. Entweder müßte daraus der Schluß gezogen werden, daß die Weiteroxydation der genannten Säuren plötzlich aus undurchsichtigen Gründen aufhört; angenommen, daß dies nicht der Fall ist, dann müßte auch die Anwesenheit von Bernsteinsäure (Di-C_4) und Oxalsäure (Di-C_2) bzw. von Glutarsäure (Di-C_5) und Malonsäure (Di-C_3) nachzuweisen sein. Zu den vorher beschriebenen Versuchen sei hier nachgetragen, daß z. B.

Bernsteinsäure niemals, auch nicht in Spuren nachgewiesen werden konnte. Andererseits sei an dieser Stelle aber auch darauf hingewiesen, daß in der Literatur zwei Fälle bekannt sind[34]), wo nach Verfütterung von Adipinsäure (Di-C_6), das eine Mal beim Kaninchen, das andere Mal beim Menschen und beim Hunde, eine bedeutende Steigerung (3—4 mal bzw. 1,5—3,5 mal) der Ausscheidung von Oxalsäure (Di-C_2) stattfand.

Oder aber man nimmt an, daß die Ausscheidung und damit der Nachweis der bei den einzelnen Oxydationsstufen auftretenden Säuren von deren sofortiger Verarbeitungsmöglichkeit und ihrer Verwendbarkeit für den menschlichen Organismus abhängig ist. Daß diese bei allen Säuren nicht gleich groß zu sein braucht, liegt im Bereich der Möglichkeit. In dieser Vermutung kann man z. B. durch die vorhin mitgeteilte Tatsache bestärkt werden, daß die im letztbeschriebenen Versuch ausgeschiedenen „Futtersäuren" (Undekandisäure und Sebacinsäure) im Harne nicht in gleicher Menge nachgewiesen werden konnten, sondern ein deutliches Ueberwiegen der Sebacinsäure festzustellen war. In welcher Weise die einzelnen Dicarbonsäuren sich in ihrer Verwertbarkeit für den Körper unterscheiden, wird, gemessen an der Menge ihrer Ausscheidung im Harn, leicht festzustellen sein. Da es sich hierbei nicht nur um einen qualitativen, sondern auch um einen quantitativen Nachweis handelt, wurden die Versuche, um eine genaue Kontrolle zu ermöglichen und um die Fehlerquelle einer verschieden starken Resorption auszuschalten, nach zwei verschiedenen Methoden angesetzt.

Bei dem ersten Reihenversuch wurde zwei gesunden Hunden an drei aufeinander folgenden Tagen zweimal täglich eine Kost von 20—30 g Hundekeks und 10—20 g magerem Rindfleisch verabfolgt, der jeweils 2,5 g des Dinatriumsalzes der zu untersuchenden Dicarbonsäure (C_4, C_6, C_8, C_{10}, C_{11}, C_{13}, C_{16}) zugesetzt war. Die Kostmenge war mit Absicht so gering gehalten, um die Hunde zur unbedingten Aufnahme einer gleichen Kostmenge zu bewegen. Komplikationen wie Erbrechen, Diarrhoen usw. wurden nicht beobachtet; die einwandfreie Resorption wurde geprüft durch die Kontrolle der Faeces auf freie Fettsäure; sie zeigte immer ein negatives Ergebnis.

Beim zweiten Reihenversuch wurden zwei anderen, ebenfalls gesunden Hunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich 20 ccm einer sterilen Dinatriumsalzlösung der zu untersuchenden Dicarbonsäure (C_6, C_8, C_{10}, C_{13}) subcutan injiziert. Diese Lösung enthielt 0,0103 Mol der betreffenden Dicarbonsäure auf 100 ccm Wasser und war somit als dem Blute annähernd isotonisch anzusehen. In dieser Versuchsreihe wird also die Wirkung der Zufuhr äquimole-

kularer Mengen der verschiedenen Säuren untersucht. Es erwies sich als nicht zweckmäßig, diese Versuche über einen längeren Zeitraum auszudehnen, da bei den höheren Säuren, durch die Injektion bedingt, Sensationen störend in Erscheinung traten. So bildete sich nach der Injektion der C_{13}-Säure an den Injektionsstellen (Oberschenkelinnenfläche und Brustgegend) eine ödematöse Schwellung und Rötung der Haut, vereinzelt sogar ein Abszeß, dessen Höhle ein hämorrhagisch-mucopurulentes Exsudat enthielt, in dem aber keine Säure nachgewiesen werden konnte. Bei Injektion der C_{16}-Säure traten diese Erscheinungen noch viel stärker auf.

Um alle Fehlerquellen möglichst zu beseitigen, wurde jeder Versuch nach einer längeren Pause am gleichen Hunde wiederholt. Auch wurde darauf geachtet, daß dem gleichen Tier abwechselnd hohe und niedere Dicarbonsäuren verabfolgt wurden. Der Harn wurde jeweils 8 Tage lang gesammelt und, obwohl sich dieser Zeitraum immer als genügend herausgestellt hatte, wurde bei den Versuchen mit den hohen Säuren trotzdem die Sammelperiode noch um einige Tage verlängert. Die Urine beider Hunde wurden solange getrennt aufgearbeitet, bis einwandfrei zu erkennen war, daß sich übereinstimmende Resultate zeigten.

Folgende Tabelle zeige zunächst die qualitativen Nachweise der beim Fütterungsversuche ausgeschiedenen Dicarbonsäuren:

verfüttert		vorhanden im Harn								
C_4	Bernsteinsäure							—		—
C_6	Adipinsäure						C_6	—		—
C_8	Korksäure				C_8		C_6	—		—
C_{10}	Sebacinsäure		C_{10}		C_8		C_6	—		—
C_{11}	Undekandisäure	C_{11}		C_9		C_7		—	—	
C_{13}	Brassylsäure	C_{11}		C_9		C_7		—	—	
C_{16}	Hexadekandisäure		C_{10}		C_8		C_6	—		—

Folgende interessante Tatsachen lassen sich aus dieser Zusammenstellung ableiten; erstens besteht, und das war eigentlich auch nicht zu erwarten, kein prinzipieller Unterschied zwischen geraden und ungeraden gesättigten Fettsäuren hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit im Organismus. Zweitens zeigt sich diese am ausgesprochendsten bei den Säuren mit einer C-Atomzahl kleiner als 6 und größer als 11. Und drittens, und das ist die wichtigste Erkenntnis, ist die Abwesenheit von Dicarbonsäuren im Harn kein Beweis dafür, daß eine Ω-Oxydation nicht stattgefunden hat! So beweist am Beispiel der Hexadekandisäure (Di-C_{16}) der Nachweis der C_{10}-, C_8 und C_6-Säure, daß ein Abbau im Sinne einer Ω-Oxydation stattgefunden haben muß, obwohl die dann zu erwartenden höheren

Zwischensäuren C_{14} und C_{12} nicht nachgewiesen werden konnten. Aehnlich ist es bei der Brassylsäure (Di-C_{13}), wo ebenfalls nur die durch mehrmalige β-Oxydation erreichten niederen Säuren (C_{11}, C_9, C_7) gefunden werden konnten. Es erscheint damit die Vermutung immer wahrscheinlicher, daß die Verwertbarkeit der Dicarbonsäuren im Organismus mit steigender C-Atomzahl zunimmt. Desgleichen muß von der Bernsteinsäure (Di-C_4) angenommen werden, daß ihre Verwertbarkeit, und dafür sprechen auch die Abbauversuche mit Bernsteinsäure im Muskelbrei (vgl. später *Hahn*), so groß ist, daß es zu einer Ausscheidung im Harn gar nicht mehr kommt.

Den Beweis dafür gebe die jetzt folgende Tabelle der quantitativen Nachweise der Dicarbonsäuren im Harn:

	Fütterung		Injektion	
	verfüttert	ausgeschieden	injiziert	ausgeschieden
C_4 Bernsteinsäure	21,9	nichts		
C_6 Adipinsäure	23,1	ca. 58%	1,20	mehrere %
C_8 Korksäure	24,0	ca. 45%	1,43	ca. 66%
C_{10} Sebacinsäure	36,9	ca. 33%	1,66	ca. 16%
C_{11} Undekandisäure	24,9	ca. 17%		
C_{13} Brassylsäure	25,4	wenig?	2,01	nichts
C_{16} Hexadekandisäure	26,0	nichts		

Danach ist, von den ganz niederen Säuren abgesehen, bei den Dicarbonsäuren mit steigender C-Atomzahl eine Abnahme der Ausscheidung im Harn zweifelsfrei festzustellen. Oder anders gesagt, mit aufsteigender Reihe nimmt die Verwertbarkeit der Dicarbonsäuren rasch zu. Mithin wäre dann auch die schon bei einem der letzten Versuche angegebene Tatsache erklärt, weshalb z. B. die Menge der im Harne ausgeschiedenen Azelainsäure (Di-C_9) bedeutend kleiner gewesen ist als die der Pimelinsäure (Di-C_7). Die sonst eine schöne Uebereinstimmung zeigenden Werte beim Fütterungs- und beim Injektionsversuch weichen allerdings in einem Punkte voneinander ab. So ist die beim Injektionsversuch ausgeschiedene Menge der Adipinsäure (Di-C_6) eindeutig kleiner als beim Fütterungsversuch. Leider konnte im ersteren Falle eine genaue Mengenbestimmung infolge der geringen injizierten Menge und der großen Wasserlöslichkeit der Säure nicht gemacht werden.

Bisher wurde das Tatsachenmaterial zusammengestellt; die Versuche sind beschrieben worden und die Gedankengänge klargelegt, aus denen

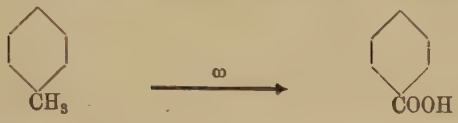
heraus sich die Versuchsanordnung ergeben hat; die Versuchsergebnisse wurden herausgestellt, und jetzt sollen sie in einer wiederholenden Zusammenstellung in ihrer Gesamtheit ausgewertet und beurteilt werden. Es wurde gefunden:

1. Der menschliche Organismus ist in der Lage, die endständige Methylgruppe in den einfachen Ketten der geraden und ungeraden gesättigten normalen Fettsäuren zu oxydieren. Diese Oxydation wird als Ω-Oxydation bezeichnet.
2. Es bleibt sich dabei in qualitativer Hinsicht gleich, ob diese Fettsäuren dem Organismus in Form einfacher oder gemischter Ester oder in Form von Salzen per os oder als Salzlösung durch Injektion zugeführt werden.
3. Durch die Ω-Oxydation entstehen aus den einbasischen geraden und ungeraden gesättigten Fettsäuren die korrespondierenden Dicarbonsäuren.
4. Die Dicarbonsäuren mit den C-Atomzahlen sieben bis elf zeigen eine ausgesprochene, verschieden starke Neigung zur Anreicherung im Blut (Diacidosis) und zur Ausscheidung im Harn, zur Diacidurie. Diese Eigenart wird als „diacidogene Wirkung" bezeichnet. Mit steigender C-Atomzahl nimmt die Ausscheidung der Dicarbonsäuren im Harn stark ab; aus dem Ausbleiben der Diacidurie darf demnach nicht geschlossen werden, daß eine Ω-Oxydation nicht stattgefunden hat.
5. Die Stärke der diacidogenen Wirkung ist für jedes Individuum der gleichen Tierklasse verschieden. Außerdem aber scheinen auch die verschiedenen Tierklassen in unterschiedlicher Weise auf bestimmte diacidogene Säuren zu reagieren. Die diacidogene Wirkung kann durch die Anwesenheit von Kohlehydraten gesteigert werden.
6. Die durch Ω-Oxydation aus den Monocarbonsäuren entstandenen Dicarbonsäuren werden nach dem Schema der bereits bekannten β-Oxydation weiter abgebaut. Hiermit ist eine zweite, neue Möglichkeit für den Abbau von Fettsäuren im Organismus gegeben.

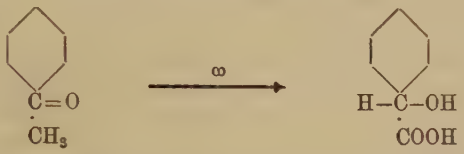
Zu diesen Punkten werden im einzelnen noch folgende Ausführungen zu machen sein.

Ad 1. Bei der von *Verkade* gefundenen Oxydation der endständigen Methylgruppe handelt es sich um einen in der Chemie bereits bekannten Vorgang. Dafür steht eine ganze Reihe von Beispielen zur Verfügung[35]), aus der hier wahllos die beiden folgenden heraus-

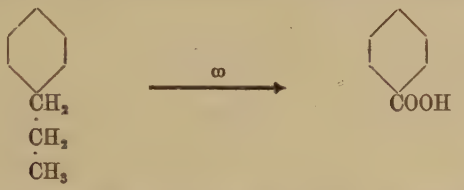
gegriffen seien. So kann z. B. Toluol zu Benzoesäure oxydiert werden



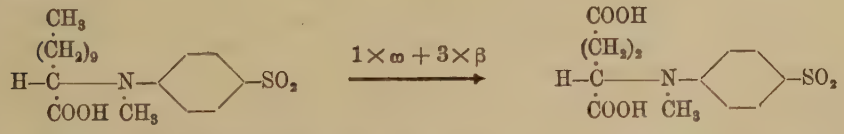
und in gleicher Weise entsteht aus dem Methyl-phenyl-Keton die Mandelsäure.



Auch zwei bereits bekannte, vom Organismus durchgeführte Oxydationen, nämlich die von Propylbenzol zu Benzoesäure



und die von Butyl- bzw. Hexylbenzol zu Phenylessigsäure lassen sich durch die Annahme einer Ω-Oxydation leicht erklären. Ein weiteres schönes Beispiel wurde von *Flaschenträger* u. M.[36]) beigebracht, die nach der Injektion von α-methyl-benzol-sulfo-amino-Laurinsäure (Mono-C_{12}) die Ausscheidung von α-methyl-benzol-sulfo-amino-Adipinsäure (Di-C_6) nachweisen konnten, die man sich durch Ω-Oxydation und folgende dreifache β-Oxydation entstanden denken kann.



Ad 2. Die Behauptung, daß es in qualitativer Hinsicht in Bezug auf das Eintreten der Ω-Oxydation gleich sei, ob die zu oxydierenden Monocarbonsäuren in Form von einfachen oder gemischten Estern dem Organismus zugeführt werden, ist für die Glycerinester durch Versuch bewiesen worden (siehe Seite 24). Dies ist an sich nicht

von vornherein zu erwarten. Da man annimmt, daß die Fette nicht als solche resorbiert werden und in das Blut übergehen, vielmehr erst eine Aufspaltung der Glycerinester im Darm eintritt, so hätte ein Unterschied in der Aufspaltung der einfachen bzw. der gemischten Glyceride und in der Geschwindigkeit ihrer Resorption im Bereich der Möglichkeit gelegen. Während seinerzeit — weil diese gerade interessierten — nur die qualitativen Ergebnisse gewürdigt worden sind, ist jetzt Gelegenheit, auch die quantitativen Resultate eines Verdauungsversuches mit Pankreaslipase zu beleuchten. Durch einen Schüttelversuch in vitro sollte die Frage geklärt werden, ob ein prinzipieller Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit besteht zwischen einem „homogenen" gemischten Triglycerid und einem Gemisch dreier einfacher Glyceride, die die gleichen Fettsäuren als Komponenten enthielten. Der Vergleich von α-Lauro-β-γ-undecylin mit einem 1:2-Gemisch von Laurinsäureglycerinester und Undecylsäureglycerinester zeigte eine außerordentliche Uebereinstimmung nicht nur in der Art, sondern auch in der Menge der ausgeschiedenen Dicarbonsäuren. Daß hier die Ergebnisse eines in vitro-Versuches herangezogen werden, liegt in der bekannten Tatsache begründet, daß bei in vivo-Versuchen die Ergebnisse durch die individuell verschiedene Neigung zur Diacidosis und Diacidurie getrübt werden.

Es liegt durch die Arbeiten von *Flaschenträger* u. M. [37]) eine ganze Reihe von Versuchsergebnissen mit Methyl- und Aethylestern von Monocarbonsäuren vor. Aus diesen ergeben sich in qualitativer Hinsicht für die Bildung und Ausscheidung von Dicarbonsäuren die gleichen Erkenntnisse wie die von *Verkade* gefundenen.

Eine schöne Uebereinstimmung zeigen auch die mit per os gegebenen fettsauren Salzen erzielten Resultate der gleichen Forscher. Diese Kongruenz zwischen den bei den Ester- und bei den Salzversuchen gefundenen Ergebnissen zeigt sich besonders deutlich in der Feststellung, daß das Maximum der diacidogenen Wirkung beim Hunde bei der Caprylsäure (C_8) liegt. Mit der Tatsache, daß *Verkade* bei seinen Injektionsversuchen mit fettsauren Salzen am Hunde diese Erscheinung ebenfalls feststellen konnte, darf die unter Punkt 2 aufgestellte Behauptung als bewiesen gelten.

Ad 3. Hierzu ist zu bemerken, daß über die Möglichkeit der Oxydation der niederen Monocarbonsäuren (C_2—C_5) zu den entsprechenden Dicarbonsäuren nichts sicheres bekannt ist, da z. B. die Bernsteinsäure infolge ihres raschen Abbaues nicht im Harn erscheint; *Longo* [38]) ist der Nachweis dieser Säure im Harn nie gelungen. Der Beweis für die mittleren Monocarbonsäuren (C_6—C_{11}) wird durch den Nachweis der korrespondierenden Dicarbonsäuren im Harn geführt. Der

direkte Nachweis der aus den höheren Monocarbonsäuren (C_{12}—C_{16} und höher) entstehenden Dicarbonsäuren ist *Verkade* nie gelungen. Es konnten aber C_{11}- bis C_6-Säuren isoliert werden, womit *Verkade* durch die Behauptung, daß man diese als β-Oxydationsprodukte der höheren auffassen müsse, deren Neigung zur Ausscheidung im Harn nachweislich nicht so ausgeprägt sei wie die der mittleren Säuren, den indirekten Beweis für erbracht sieht. Er glaubt sich deshalb zu der Behauptung berechtigt, daß die Abwesenheit von Dicarbonsäuren im Harn kein Beweis für eine nicht stattgehabte Ω-Oxydation sei.

Im Gegensatz zu *Verkade* haben *Flaschenträger* u. M.[39]) behauptet, daß nicht alle Fettsäuren nach dem Schema einer Ω-Oxydation abgebaut, sondern nur die Fettsäuren mit einer C-Atomzahl von 8 bis 11 auf diese Weise oxydiert werden. Dieser Behauptung liegt folgende Annahme zugrunde: nach ihrer Meinung kann eine β-Oxydation erst dann einsetzen, wenn die Carboxylgruppe mit den die Oxydation katalysierenden Enzymen sogenannte Enzymsubstratbindungen eingehen kann. Bei den körperfremden Triglyceriden, und das sind ihrer Meinung nach solche, die eine C_6- bis C_{11}-Säure als Komponente enthalten, soll durch die Lipasen die Spaltung der Triglyceride nicht rasch genug erfolgen und deshalb auch die COOH-Gruppe nicht genügend in Freiheit gesetzt werden können. Das Eingehen von Enzymsubstratbindungen ist jetzt nicht möglich und der Abbau der Säurekette gehemmt, also setzt die Oxydation bei der am entgegengesetzten Kettenende befindlichen Methylgruppe ein. Infolge der schweren Verbrennbarkeit der so entstandenen Säuren kommt es zu deren Ausscheidung im Harn.

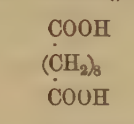
Es gelang ihnen auch durch einen Versuch zu beweisen, daß es möglich ist, durch Sperrung der Carboxylgruppe in Monocarbonsäuren den Abbau im Sinne einer Ω-Oxydation zu erzwingen. Die Sperrung geschah durch Substitution mit der Benzol-sulfo-methyl-amino-Gruppe, deren abbauhemmende Wirkung bereits bekannt war, die als körperfremde Gruppe nicht reagieren sollte und die infolge ihres S-Gehaltes das leichte Identifizieren der spezifischen Abbauprodukte gestattet. Die Laurinsäure erwies sich infolge ihrer Löslichkeit am geeignetsten, da die Säure in Form ihres Natriumsalzes subcutan injiziert werden sollte, aber auch den Organismus nicht allzu schnell durchlaufen durfte. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Methyl-benzol-sulfo-amino-α-Laurinsäure (Mono-C_{12}) zu Methyl-benzol-sulfo-amino-α-Adipinsäure (Di-C_6) abgebaut wird, die man sich durch Ω-Oxydation und folgende dreimalige β-Oxydation entstanden denken kann. Es ist hiermit aber schließlich nur erwiesen, daß eine Sperrung der COOH-Gruppe der einfachen Säurekette einer Monocarbon-

säure eine Ω-Oxydation im Gefolge hat. Die Behauptung, daß das auslösende Moment in der Schnelligkeit des Verlaufes des Spaltungsmechanismus zu erblicken sei, die Ω-Oxydation also nur bei ungespaltenen Triglyceriden auftrete, ist dann auch später von den genannten Forschern nicht mehr aufrecht erhalten worden.

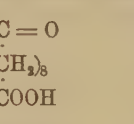
Ad 4. Eine gewisse Schwierigkeit liegt allerdings in der Abgabe einer befriedigenden Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der durch die Ω-Oxydation einmal gebildeten Dicarbonsäuren. Die niederen Säuren erscheinen überhaupt nicht im Harn, die mittleren dafür um so mehr und die hohen wiederum nicht. Sogar bei den mittleren Säuren, diese für sich betrachtet, ist eine einheitliche Tendenz nicht zu erkennen; einer bestimmten Säure kommt einwandfrei ein Maximum an diacidogener Wirkung zu. *Flaschenträger* u. M.[40]) haben dieses unterschiedliche Verhalten auf die Oxydationsgeschwindigkeit der im Organismus entstandenen Dicarbonsäuren zurückgeführt und außerdem eine spezifische Tendenz der mittleren Fettsäuren zur Ω-Oxydation angenommen. So schreiben sie der zweiten Carboxylgruppe der Dicarbonsäuren eine, den Abbau bremsende Wirkung zu. Daß der spätere Abbau der durch Ω-Oxydation gebildeten Dicarbonsäuren im Sinne einer β-Oxydation weitergeht, ist durch *Verkade* bewiesen worden. Indem sie an ihrer Behauptung festhalten, daß eine β-Oxydation erst durch das Eingehen der Enzymsubtratverbindungen ermöglicht wird, erklären sie die spezifisch diacidogene Wirkung der mittleren Fettsäuren so, daß es hier, vielleicht in Folge der Kürze der Säurekette zu einer gegenseitigen Behinderung der beiden Enzymmoleküle kommt. Während bei der einseitigen β-Oxydation der einfachen Monocarbonsäuren dieser Vorgang der Enzymsubstratverbindung ungehindert und schnell vor sich geht, dauert er im Falle der Dicarbonsäuren so lange, daß eine Anreicherung im Blut eintritt. Der Konzentrationsschwellenwert wird dann rascher überschritten als der Organismus den Oxydationsvorgang im Sinne einer „zweiseitigen" β-Oxydation in Gang bringen kann. Diese Theorie ist wenig befriedigend; wenn sie auch das Verhalten der höheren Dicarbonsäuren sowie die Neigung zur Ausscheidung im Harn für die mittleren Säuren erklären kann, so versagt sie, wenn sie auf die niederen Dicarbonsäuren angewendet wird. Diese müßten demnach infolge ihrer noch kürzeren Kette und der damit verbundenen noch stärkeren Störung des Eingehens der Enzymsubstratverbindung erst recht im Harn erscheinen; aber das Gegenteil ist bei diesen Säuren der Fall.

Der Einfluß der Ausscheidungsgeschwindigkeit auf die Oxydationsmöglichkeit ist durch Versuch bekannt. So wird z. B. die gut wasserlösliche n-Oktansulfonsäure vom Hund zu 83% unverändert wieder

ausgeschieden, dagegen das schwer hydrolysierbare p-Toluolsulfonamid zu p-Sulfamidobenzoesäure oxydiert. Daß andererseits ein direkter Zusammenhang zwischen Oxydationsgeschwindigkeit und Abbaufähigkeit besteht, konnte von den gleichen Forschern gezeigt werden[41]). Angenommen, die einseitige β-Oxydation verläuft rascher als die zweiseitige, dann müßte durch Erzwingung einer einseitigen β-Oxydation bei einer Dicarbonsäure ein rascherer Abbau erfolgen, ergo die Menge der im Harn ausgeschiedenen Dicarbonsäure geringer werden. So wurde bei der Sebacinsäure die zweite Carboxylgruppe durch Einführung der Amidogruppe gesperrt; es entsteht die Sebamidsäure.



Sebacinsäure



Sebamidsäure

Der quantitative Vergleich der ausgeschiedenen Mengen zeigt, daß die Sebacinsäure nur zu 39% abgebaut wird, also 61% unverändert im Harn erscheinen, während die Sebamidsäure zu 90% oxydiert wird und nur 10% im Harn wieder gefunden werden können. Von *Flaschenträger* und von *Bernhard* ist noch eine Anzahl von Versuchen angegeben worden[42]), an denen gezeigt wird, daß bei Verschluß der zweiten Carboxylgruppe durch eine Halbesterbindung der Abbau der Dicarbonsäuren rascher verläuft, was sich in einem Rückgang der unverändert ausgeschiedenen Säure um 20—30% bemerkbar macht. Sie folgern daraus, daß durch die Art der COOH-Gruppenbindung die Geschwindigkeit des Oxydationsablaufes und damit auch des oxydativen Abbaues bestimmt werde und nehmen die Menge der unverändert ausgeschiedenen Säure als Maßstab dafür an. Bei den höheren Dicarbonsäuren wäre demnach die Störung der Enzymsubstratverbindungen infolge der Länge der Kette geringer und deshalb auch die Ausscheidung dieser Säuren im Harn.

Diesen Schluß hält *Verkade* für unzulässig. Er behauptet, daß weder die Bindungsart der Carboxylgruppe noch die Oxydationsgeschwindigkeit einen entscheidenden Einfluß auf den Abbau der Dicarbonsäuren haben, vor allem aber, daß aus der Ausscheidungsmenge Rückschlüsse oder Beweise über den Umfang oder die Tatsache einer Ω-Oxydation gezogen werden dürfen. Er konnte ja auch tatsächlich mit seinen Injektionsversuchen zeigen, daß bei den Dicarbonsäuren mit steigender Reihe die Ausscheidung im Harn abnimmt bzw. überhaupt aufhört. Seiner Meinung nach hat der Organismus die Fähigkeit, die Dicarbonsäuren festzulegen und Depots zu bilden.

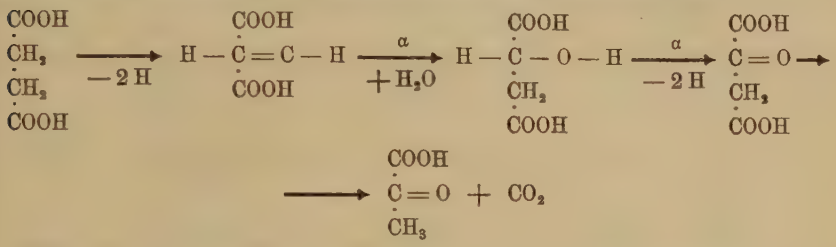
Dies gilt im Prinzip für alle Dicarbonsäuren, niedere wie hohe, nur geht dies bei den letzteren leichter und in größerem Umfange vor sich. Diese festgelegten Depots, eine Erhöhung der Schwellenkonzentration lehnt *Verkade* ab, werden bei Bedarf angegriffen und die Säuren langsam und zwar vollständig verbrannt; die Dicarbonsäuren zeigen nämlich im Augenblicke ihres Entstehens eine ausgesprochene Empfindlichkeit gegen Oxydation[43]). *Verkade* erklärt die bei den Versuchen sich zeigende typische Acidurie nach Verabreichung von mittleren Dicarbonsäuren einerseits bedingt durch eine erschwerte Depotbildung, andererseits durch die bei den Versuchen auftretende Ueberschwemmung des Organismus mit stabilen Säuremolekülen.

Ad 5. Es ist schon an einer anderen Stelle dieser Arbeit auf den Unterschied in der diacidogenen Wirkung der einzelnen Dicarbonsäuren beim Menschen und beim Hund hingewiesen worden. So haben sich beim Menschen die Caprinsäure (Mono-C_{10}) und die Undecylsäure (Mono-C_{11}), beim Hunde dagegen die Caprylsäure (Mono-C_8) als am meisten diacidogene erwiesen. — Die Tatsache, daß verschiedene Individuen gleicher Tierklassen auf diacidogene Kost mit einer verschieden starken Diacidurie reagieren, dürfte als ein Analogon zu der bereits bekannten individuell verschiedenen Ketonurie auf ketogene Kost anzusprechen sein.

Ein weiteres interessantes Problem wird aufgerollt durch die *Verkade*sche Feststellung, daß die Anwesenheit von Kohlehydraten einen bedeutenden Einfluß auf die Stärke der auftretenden Diacidurie hat. Ein Zusammenhang von Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel dürfte hier anzunehmen sein. Es sei hier nur kurz erwähnt, daß beim Diabetes mellitus eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels auch ein Entgleisen des Fettstoffwechsels im Gefolge hat. Hier wird infolge des Unvermögens, das Glykogen in der Leber zu fixieren, der Glykogenbestand der Leber immer geringer; es kommt deshalb zu einer überstürzten Umwandlung der Fette in Kohlehydrate, dadurch wird der Abbau der Fettsäuren gestört, was in der mangelhaften Oxydation der Buttersäure zum Ausdruck kommt, die nur mehr bis zur β-oxy-Buttersäure und Acetessigsäure abgebaut wird. Es wird der späteren Forschung überlassen bleiben, unsere Kenntnis über den Einfluß des Kohlehydratstoffwechsels auf Bildung und Ausscheidung von Dicarbonsäuren zu erweitern und zu festigen; immerhin läßt sich aber wohl heute schon die von *Flaschenträger* aufgeworfene Frage, ob das Auftreten und die Stärke der Diacidurie durch pathologische Vorgänge beeinflußt werden könnten, in bejahendem Sinne beantworten.

Ad 6. Der Abbau der Dicarbonsäuren nach dem Schema einer

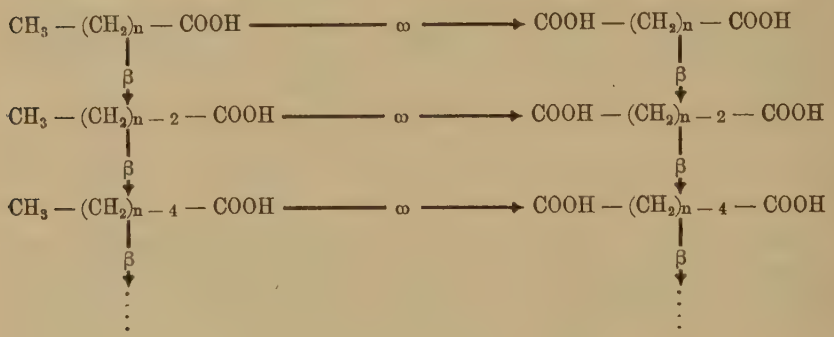
β-Oxydation ist durch die Versuche von *Verkade* bewiesen worden und darf als für die höheren und mittleren Di-säuren geltend angesehen werden. Die niederen Dicarbonsäuren dagegen folgen einem anderen Abbaumechanismus. So wurde von *Hahn*[44]) nachgewiesen, daß die Bernsteinsäure im Sinne einer α-Oxydation über die Fumarsäure und Apfelsäure zu Brenztraubensäure abgebaut wird.



Abgesehen von der interessanten Tatsache der Oxydation am α-C-Atom darf unter Umständen, da es sich bei der Brenztraubensäure um eine einbasische Säure handelt, der gegenläufige Uebergang von Di- zu Monocarbonsäuren hieraus gefolgert werden. Bei den zuvor beschriebenen Versuchen ist eine Ausscheidung von Bernsteinsäure niemals nachgewiesen worden; ob nach Brenztraubensäure geforscht wurde, ist in den Arbeiten der genannten Forscher nur an einer Stelle (Seite 21) hervorgehoben worden.

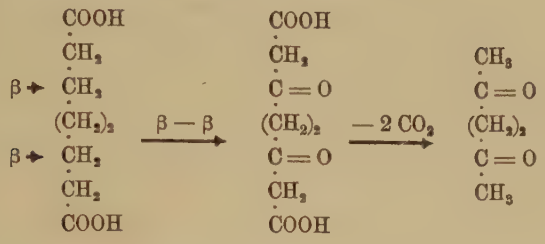
Bei *Bernhard*[45]) findet sich die Angabe, daß die Adipinsäure (Di-C_6) eine gewisse Aehnlichkeit in ihrem biologischen Verhalten zur Bernsteinsäure (Di-C_4) aufweist. Er schließt dies aus der Feststellung, daß die verabfolgte Menge der Adipinsäure einen Einfluß auf deren Ausscheidung im Harn hat. Bei großen Dosen (5 g/die) konnten noch 55 bezw. 72% Adipinsäure im Harn isoliert werden, bei kleineren Dosen (2 g/die) nur mehr 6,76%. Bei den höheren Dicarbonsäuren sind die Unterschiede in der Ausscheidungsmenge bei verschieden großen Dosen nicht so ausgeprägt bzw. überhaupt nicht vorhanden. — Inwieweit aber daraus Rückschlüsse auf den Abbaumechanismus zulässig sind, kann bis jetzt noch nicht entschieden werden. Ob außer den bekannten auch noch andere Abbaumöglichkeiten bestehen, ist bis jetzt noch nicht mit genügender Sicherheit bewiesen. Es sei hier aber mitgeteilt, daß *Mori*[34]) beim Kaninchen und *Andersen*[34]) beim Menschen und beim Hund nach Verabfolgung von Adipinsäure (Di-C_6) eine verstärkte Ausscheidung von Oxalsäure (Di-C_2) im Harn nachweisen konnten.

Mit der Entdeckung der Ω-Oydation der einfachen gesättigten Fettsäuren zu Dicarbonsäuren, deren weiterer Abbau dann im Sinne einer zweiseitigen β-Oxydation vor sich geht, ist von *Verkade* ein neuer Weg des oxydativen Abbaues der Fette gefunden worden. Er hat folgendes allgemeine Schema aufgestellt, welche Einschränkungen, insbesondere für die niedersten Dicarbonsäuren, dabei heute noch zu machen sind, ist eben dargelegt worden.

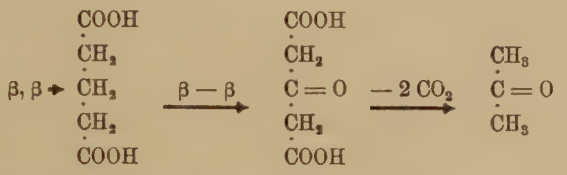


Außer diesen beiden bis jetzt bekannten Möglichkeiten des oxydativen Abbaues von Fettsäuren dürfte es aller Wahrscheinlichkeit nach noch mehrere geben. So hat bereits *Artom*[46]) darauf hingewiesen, daß aus theoretischen Erwägungen heraus auch ein Abbau im Sinne einer gleichzeitig erfolgenden zweiseitigen β-Oxydation (β-β-Oxydation) möglich sein müßte. Dabei entständen unter Ueberspringen einer β-Oxydationsstufe sofort die um (x — 4)-C-Atome ärmeren Dicarbonsäuren. *Verkade* u. M. haben sich seinerzeit gegen eine solche Möglichkeit ausgesprochen, weil sie einen derartigen Reaktionsmechanismus, der eine wechselseitige Abhängigkeit der beiden β-Oxydationen voraussetzen würde, für zu kompliziert und deshalb für unwahrscheinlich hielten. Eher waren sie geneigt, die Möglichkeit einer δ-Oxydation zuzugeben. An sich ist aber der Gedanke an eine gleichzeitige β-β-Oxydation nicht so abwegig; ist erst einmal durch die Ω-Oxydation eine völlig symmetrische Säurekette entstanden, so ist nicht einzusehen, warum dann ein symmetrischer Ablauf der folgenden Oxydationsprozesse so ganz außerhalb des Bereiches theoretischer Erwägungen liegen soll. Es sind inzwischen Versuche bekannt geworden, die unter gewissen Bedingungen den Vorgang einer β-β-Oxydation als wahrscheinlich erscheinen lassen. *Ponsford* und *Smedley-Mac'Lean*[47]) zeigten durch einen in-vitro-Versuch, daß aus der

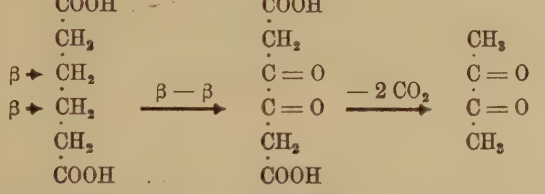
Korksäure durch Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Kupfersalzen das Acetonylaceton entstehen kann.



und aus der Glutarsäure das Aceton:



Und ein weiterer Versuch von *Mazza*[48]) mit lebendem Material ergab, daß bei Einwirkung von Nierenschnitten auf Adipinsäure kleine Mengen Diacetyl entstehen:



Dieses so häufig in biologischem Material gefundene Diacetyl, wie auch das Acetonylaceton und das Aceton, kann man sich durch einen gleichzeitig an beiden Enden der Säurekette ansetzenden β-Oxydationsprozeß und nachfolgender Decarboxylierung entstanden denken.

Zwangsläufig ergibt sich jetzt die Frage, in welchem Umfange wohl die Ω-Oxydation am Abbau der normalen gesättigten Fettsäuren beteiligt sein mag. Aus ihren Anschauungen über die Möglichkeit des Eintrittes der Oxydation der endständigen Methylgruppe heraus, wenn nämlich die die β-Oxydation einleitende Enzymsubstratverbindung gehemmt ist, haben *Flaschenträger* u. M. in der Ω-Oxydation nur einen Hilfsprozeß beim Abbau der Fettsäuren gesehen. Sie stützen

diese Anschauung durch Angabe von Prozentzahlen (demnach sollen 88% aller Fette nach der β-Oxydation und nur 12% nach der Ω-Oxydation abgebaut werden), die durch Kombination der Resultate der Ester-Fütterungsversuche mit denen der Fütterungs- und Injektionsversuche mit Na-Salzen gewonnen worden sind. Daß ein solches Verfahren nicht zulässig ist, ist an anderer Stelle bereits bewiesen worden.

Verkade dagegen ist anderer Ansicht; wenn er auch keine genauen Zahlen angibt, so ist aus seinen Ausführungen doch zu ersehen, daß er die Ω-Oxydation mit 50% am Abbau der Fette beteiligt wissen will. Für ihn sind die Hinweise auf einen Abbau im Sinne einer Ω-Oxydation eigentlich stärker als die für eine β-Oxydation. Denn der einzige direkte Hinweis für letztere Art des Abbaues werde streng genommen nur durch das Auftreten der Ketonkörper bei pathologischen Zuständen (Diabetes) erbracht. Eine Isolierung spezifischer Abbauprodukte einfacher Monocarbonsäuren, die durch einseitige β-Oxydation entstanden sein könnten, sei bisher noch nicht gelungen. Vielmehr sei der Beweis hierfür (mit einer einzigen Ausnahme, vgl. *Flaschenträgers* Versuch mit α-methyl-benzol-sulfo-amino-Laurinsäure) immer nur mit Ω-substituierten Phenylderivaten dieser Fettsäuren geführt worden. Infolge der in diesen Fällen für den Eintritt einer Ω-Oxydation durchaus ungünstigen Anordnung der Substituenten, andererseits aber auch durch das Vorhandensein der Phenylgruppe, deren Einfluß im Molekül von nicht zu unterschätzender Bedeutung sei (nach *Knoop*), kommt diesen Versuchen für die Beurteilung der Möglichkeit und der prozentualen Beteiligung der Ω-Oxydation am Abbau der Fettsäuren keine besondere Beweiskraft zu.

Flaschenträger u. M. haben dem entgegengehalten, daß das Auftreten der Ketonkörper aber ausschließlich nur durch die Annahme zu erklären sei, daß der Abbau der Fettsäuren im allgemeinen im Sinne einer β-Oxydation verläuft. Seit kurzem ist uns aber bekannt, daß z. B. das Aceton auch als Abbauprodukt der Dicarbonsäuren auftreten kann.

Des weiteren stützt *Verkade* seine Annahme des umfangreichen Abbaues der Fettsäuren durch die Ω-Oxydation auf das häufige Vorkommen der Oxydierung der endständigen Methylgruppe in der Natur. Einige Beispiele dafür sind schon früher in dieser Arbeit erwähnt worden. Außerdem aber soll die Ω-Oxydation eine Rolle bei der Bildung der Sabininsäure, der Thapsiasäure und der Juniperinsäure im pflanzlichen Organismus spielen. Das Zibeton soll durch Ringschluß des Ω-Oxydationsproduktes der Oelsäure entstehen und endlich

wird vermutet, daß der Methylgruppenoxydation eine gewisse Bedeutung bei den Uebergängen zwischen Sterinen, Gallensäuren sowie Herzgiften und Hormonen zukommt.

Wie dem auch sei, genauere Kenntnis werden die zukünftigen Versuche bringen müssen, darf schon jetzt behauptet werden, daß es sich bei der Ω-Oxydation um eine neuartige, wichtige Möglichkeit des Abbaues der normalen gesättigten Fettsäuren, die in überwiegendem Maße als Komponenten unserer üblichen Nahrungsfette allein in Betracht kommen, handelt.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. A. Hahn für die Ueberlassung der Arbeit und für die Uebernahme des Referates, sowie für so manche hilfreiche Anregung und für die freundliche Erlaubnis, die Bibliothek des Physiologischen Institutes benutzen zu dürfen, meinen Dank auszusprechen.

Literatur

[1]) *P. E. Verkade, M. Elzas, J. van der Lee, H. de Wolff, A. Verkade-Sandbergen* und *D. van der Sande,* Hoppe-Seylers Z. **215**, 225 (1933);
P. E. Verkade, Proc. Akad. Wetenschappen Amsterdam **36**, 314 (1933) und Ronas Ber. **75**, 275 (1933);
P. E. Verkade und *J. van der Lee,* Biochemic. J. **28**, 31 (1934);
P. E. Verkade und *J. van der Lee,* Hoppe-Seylers Z. **225**, 230 (1934);
dieselben, ebenda **227**, 213 (1934);
dieselben, ebenda **230**, 207 (1934);
P. E. Verkade, J. van der Lee und *K. Holwerda,* ebenda **234**, 21 (1935);
P. E. Verkade, J. van der Lee und *A. J. S. van Alphen,* ebenda **237**, 186 (1935);
dieselben, ebenda **247**, 111 (1937);
dieselben, ebenda **250**, 47 (1937);
dieselben, ebenda **252**, 163 (1938).

[2]) *Knoop,* Hofmeisters Beitr. **6**, 150 (1905) und Hab.-Schrift „Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper", Freiburg i. B. 1904 (Speyer & Kaerner).

[3]) *Snapper, Grünbaum* und *Neuberg,* Biochem. Z. **167**, 100 (1926);
Snapper und *Grünbaum,* ebenda **201**, 464 (1928).

[4]) *A. I. Ringer* und *Jonas,* J. of biol. Chem. **14**, 43 (1913).

[5]) *Embden, Salomon* und *Schmidt,* Hofmeisters Beitr. **8**, 129 (1906);
Embden und *Marx,* ebenda **11**, 318 (1908).

[6]) *Baer* und *Blum,* Arch. f. exper. Path. **55**, 89 (1906);
dieselben, ebenda **56**, 92 (1906);
dieselben, ebenda **59**, 321 (1908);
dieselben, ebenda **62**, 129 (1910).

[7]) Siehe auch *P. E. Verkade* und *J. Coops* jr., Biochem. Z. **223**, 395 (1930).

[8]) *P. E. Verkade* und *Coops* jr., Biochem. Z. **223**, 401 (1930).

[9]) *Kahn,* Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **19**, 265 (1922);
derselbe, Amer. J. med. Sci. **166**, 826 (1923).

[10]) Z. B. *Kahn,* Arch. Internal. Med. **36**, 44 (1925);
Lundin, J. metabol. Res. **4**, 151 (1923);
und viele andere, siehe dazu: Hoppe-Seylers Z. **215**, 226 (1933).

[11]) *Hoesch,* Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 129 (1928).

[12]) *Uhlmann,* Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 165 (1928).

[13]) *P. E. Verkade* und *Coops* jr., Biochem. Z. **223**, 398 (1930).

[14]) *P. E. Verkade* und *J. van der Lee,* Hoppe-Seylers Z. **225**, 233 (1934).

[15]) *P. E. Verkade, van der Lee* und *Meerburg,* Rec. Trav. chim. Pays-Bas, **51**, 850 (1932).

[16]) *Becker,* Acta med. scand. **63**, 313 (1926);
vgl. auch *Odin,* Skand. Arch. Physiol. **46**, 332 (1925).

[17]) *Forssner,* Skand. Arch. Physiol. **22**, 349 (1909).

[18]) *Odin,* Acta med. scand. Suppl. **18** (1927).

[19]) *Becker,* Acta med. scand. **63**, 313 (1926).

[20]) *P. E. Verkade* und Mitarbeiter, Hoppe-Seylers Z. **215**, 232 (1933).

[21]) J. of biol. Chem. **32**, 455 (1917).
[22]) J. of biol. Chem. **32**, 495 (1917).
[23]) Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. IV Teil 5, Heft 2, 196 (1924).
[24]) Amer. J. Physiol. **9**, 25 (1903).
[25]) Die Laboratoriumsmethoden der Wiener Kliniken, 1928, 614.
[26]) J. of biol. Chem. **30**, 289 (1917).
[27]) J. of biol. Chem. **82**, 23 (1929);
vgl. auch *P. E. Verkade* und M. Hoppe-Seylers Z. **215**, 245 (1933).
[28]) *Simon*, C. r. Acad. Sci. **125**, 534 (1897);
Simon und *Piaux*, Bull. Soc. Chim. biol. **6**, 477 (1924).
[29]) J. Soc. chem. Ind. **47**, 261 (1928).
[30]) *P. E. Verkade*, Hoppe-Seylers Z. **225**, 242 (1934).
[31]) *P. E. Verkade* und *J. van der Lee*, Hoppe-Seylers Z. **227**, 215 (1934).
[32]) *Baer* und *Blum*, Hofmeisters Beitr. **11**, 101 (1908);
Mori, J. of biol. Chem. **35**, 341 (1918);
Flaschenträger, Hoppe-Seylers Z. **159**, 297 (1927);
Smith, J. of biol. Chem. **103**, 531 (1933).
[33]) *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*, Hoppe-Seylers Z. **238**, 221 (1936).
[34]) *Mori*, J. of biol. Chem. **35**, 341 (1918);
Andersen, vgl. bei *Flaschenträger*, Hoppe-Seylers Z. **159**, 299 (1927).
[35]) *P. E. Verkade, van der Lee* und *A. J. S. v. Alphen*, Hoppe-Seylers Z. **250**, 49 (1937).
[36]) *B. Flaschenträger, K. Bernhard, C. Löwenberg* und *M. Schläpfer*, Hoppe-Seylers Z. **225**, 157 (1934).
[37]) *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*, Hoppe-Seylers Z. **238**, 221 (1936).
[38]) *v. Longo*, Hoppe-Seylers Z. **1**, 213 (1877).
[39]) *B. Flaschenträger, K. Bernhard, C. Löwenberg* und *M. Schläpfer*, Hoppe-Seylers Z. **225**, 157 (1934);
B. Flaschenträger, Helvet. Chim. Acta **18**, 962 (1935);
B. Flaschenträger und *K. Bernhard*, Hoppe-Seylers Z. **238**, 221 (1936);
dieselben, ebenda **240**, 19 (1936).
[40]) *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*, Hoppe-Seylers Z. **238**, 221 (1936).
[41]) Dieselben, ebenda, **240**, 19 (1936).
[42]) *B. Flaschenträger* und *K. Bernhard*, Hoppe-Seylers Z. **240**, 19 (1936);
K. Bernhard, ebenda, **246**, 133 (1937).
[43]) *P. E. Verkade*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **46**, 200 (1927 .
[44]) *A. Hahn*, Zeitschr. f. Biologie **86**, 523 (1927).
[45]) *K. Bernhard* und *M. Andreae*, Hoppe-Seylers Z. **245**, 103 (1937).
[46]) *C. Artom*, Hoppe-Seylers Z. **245**, 276 (1937).
[47]) *Ponsford* und *Smedley-Mac'Lean*, Biochemic. Journ. **28**, 892 (1937).
[48]) *F. Mazza*, Arch. di Biol. **22**, 307 (1936).

Lebenslauf

Am 9. Juni 1911 wurde ich in Posen als erster von drei Söhnen des arischen und evangelischen Prokuristen *Heinrich Arthur Klein* und seiner Ehefrau *Margarete,* geb. *Jentzsch,* gleichfalls arisch und evangelischer Konfession, geboren.

Von Ostern 1917 bis Oktober 1919 besuchte ich die Städtische Mittelschule Nr. 4 zu Posen und ab November 1919 bis Ostern 1920 die Mannhardtsche Vorschule in Danzig.

Zu Ostern 1920 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Realgymnasium zu St. Johann in Danzig und legte am 3. März 1931 an der gleichen Anstalt meine Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1931 schrieb ich mich als Studierender der Mathematik, Physik und Chemie an der Danziger Technischen Hochschule ein. Nach vier Semestern exmatrikulierte ich dort und belegte die gleichen Fächer im Sommersemester 1933 an der Münchener Universität. Nach einsemestrigem Studium wechselte ich das Studienfach und studierte ab Wintersemester 1933/34 Medizin, ebenfalls in München; ich habe diese Universität nicht mehr verlassen. Am 10. November 1934 bestand ich den ersten Teil der medizinischen Vorprüfung, den zweiten am 27. Februar 1936. Nach zehnsemestrigem Studium reichte ich Ende des Sommersemesters 1938 zum Staatsexamen ein und bestand die ärztliche Prüfung am 15. Dezember 1938.

München, im November 1939.

Rudolf Klein.